

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Weiler
im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EVALUATION DES EINFLUSSES
AKUTEN POSTOPERATIVEN
SCHMERZES AUF PARAMETER DER
HERZFREQUENZVARIABILITÄT,
BLUTDRUCK SOWIE ATEM- UND
HERZFREQUENZ BEI KINDERN**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde**

**vorgelegt von
SARA LOETZ
aus Lübecke**

Kiel (2013)

1. Berichtstatter: PD Dr.Thomas Ledowski

2. Berichtstatter: PD Dr. Gunther Fischer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2015

Zum Druck genehmigt,
Kiel, den 22.05.2014
gez. Prof. Dr. Johann Roider

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt, nicht anderweitig zu Prüfungszwecken vorgelegt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Sämtliche wissentlich verwendete Textausschnitte, Zitate oder Inhalte anderer Verfasser wurden ausdrücklich als solche gekennzeichnet.

Stuttgart, den 25. Oktober 2013

Sara Loetz

If I have seen further it is by standing on
the shoulders of giants.

Isaac Newton

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1. Akuter Schmerz - Definition und Ätiologie	9
1.2. Schmerzdiagnostik	10
1.2.1. Klinischer Standard: subjektive Schmerzskaen	10
1.2.2. Objektive Methoden zur Schmerzquantifizierung	11
1.3. Problemstellung	12
2. Material und Methoden	14
2.1. Studiendesign	14
2.1.1. Patientenkollektiv	14
2.2. Studienprotokoll	15
2.3. Methoden zur Schmerzquantifizierung	16
2.3.1. Subjektive Schmerzskaen	16
2.3.1.1. Numeric Rating Scale	17
2.3.1.2. Revised Faces Pain Scale	17
2.3.1.3. Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale	18
2.3.2. Hämodynamische Parameter	19
2.3.2.1. Herzfrequenz	19
2.3.2.2. Blutdruck	20
2.3.3. Atemfrequenz	20
2.3.4. Herzfrequenzvariabilität	20
2.3.4.1. Herzfrequenzvariabilität Spektralanalyse	21
2.3.4.2. Nicht-lineare Analyse: Entropie	23
2.4. Statistische Analyse	24
2.4.1. Receiver Operating Curves	24
2.4.2. Intraindividuellem Vergleich	25
3. Ergebnisse	26
3.1. Deskriptive Statistik	26
3.1.1. Patientenkollektiv	26
3.1.2. Schmerzskaen	27
3.1.2.1. Verteilung der Schmerzintensitäten bei Aufnahme	27

3.1.2.2.	Verteilung der Schmerzintensitäten über den gesamten Zeitraum	27
3.1.3.	Herzfrequenzvariabilität Parameter	28
3.1.4.	Hämodynamische Parameter und Atemfrequenz	28
3.2.	Vergleichende Statistik	29
3.2.1.	Vergleich des Spektrums der Schmerzska- len vs. der klinischen Parameter	29
3.2.2.	Paarweiser Vergleich bei Gliederung in vier Schmerzquantitäten vs. klinischer Parametern	29
3.2.3.	Werte der dichotom analysierten Schmerzska- len vs. klinischer Parameter	33
3.2.3.1.	Werte der dichotom analysierten Schmerzska- len vs. Parameter der Herzfrequenzvariabilität	33
3.2.3.2.	Werte der Schmerzska- len vs. hämodynamischer Parameter und Atemfrequenz	34
3.2.3.3.	Kombinierte Sensitivität und Spezifität zu den dichotomisier- ten Schmerzintensitäten	36
3.2.4.	Intraindividuelle Veränderungen	37
4.	Diskussion	41
4.1.	Diskussion der Bedeutung der eigenen Ergebnisse	41
4.2.	Diskussion im Zusammenhang	42
4.2.1.	Diskussion des Schmerzbegriffes	42
4.2.2.	Diskussion der hämodynamischen Parameter und der Atemfrequenz	42
4.2.3.	Diskussion der Parameter der Herzfrequenzvariabilität	43
4.3.	Diskussion der Fehlermöglichkeiten	44
4.3.1.	Diskussion des Studiendesigns	45
4.3.2.	Diskussion der Schmerzska- len als Vergleichsparameter	46
4.4.	Schlussfolgerungen	47
5.	Zusammenfassung	48
6.	Literaturverzeichnis	50
7.	Anhang	59
A.	Abbildungsverzeichnis	60
B.	Tabellenverzeichnis	61
C.	Widmung	62
D.	Curriculum Vitae	63

Abkürzungsverzeichnis

AF Atemfrequenz. 11

ANS Autonomes Nervensystem. 11, 20

ASA American Society of Anesthesiologists. 14

AUC Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve) in einer ROC. 24

EKG Elektrokardiogramm. 20

FLACC Face Legs Activity Cry Consolability Scale. 10, 17

fMRT funktionale Magnet-Resonanz-Tomographie. 11

FPS Faces Pain Scale. 10

FPS-R Faces Pain Scale-Revised. 17

HF Hoch-Frequenz (engl.: high-frequency) Band der HRV Spektralanalyse. 12, 22

HR Herzfrequenz (engl.: heart rate). 11

HRV Herzfrequenzvariabilität (engl.: heart rate variability). 11

KI Konfidenzintervall. 30

LF Niedrig-Frequenz (engl.: low-frequency) Band der HRV Spektralanalyse. 12, 22

LF/HF-Ratio Quotient aus LF und HF Band der HRV Spektralanalyse. 22

M Mittelwert. 26

MAD Mittlerer arterieller Blutdruck. 11, 20

MD Mittelwertdifferenz. 30

Mem Maximale Entropie Methode. 21

n Anzahl (engl.: number). 26

NIBP_{dia} Diastolische arterielle Blutdruck (engl.: non-invasive blood pressure, diastolic). 20

NIBP_{sys} Systolische arterielle Blutdruck (engl.: non-invasive blood pressure, systolic). 20

NRS Numeric Rating Scale. 10, 17

PET Positronen-Emissions-Tomographie. 11

- PMH** Princess Margaret Hospital for Children. 14
- PPGA** Photo-plethysmographic Pulse Waveform Amplitude. 12
- ROCs** Receiver Operating Curves. 24
- RR-Intervall** Herzschlag-zu-Herzschlag-Intervall. 20
- SC** Skin conductance. 11
- SD** Standardabweichung (engl.: standard deviation). 26
- SF** Standardfehler. 30
- SPECT** Single Photon Emission Computed Tomography. 11
- SSI** Surgical Stress Index. 12
- ULF** Ultra-Niedrig-Frequenz-(engl.: ultra-low-frequency) Band der HRV Spektralanalyse. 22
- UsEn** Ultra-Kurze (engl.: ultra-short) Entropie. 12, 23
- VAS** Visuelle Analog Skala. 10
- VLF** Sehr-Niedrig-Frequenz-(engl.: very-low-frequency) Band der HRV Spektralanalyse. 22

1. Einleitung

1.1. Akuter Schmerz - Definition und Ätiologie

Die International Association for the Study of Pain (Internationale Schmerzgesellschaft) definiert Schmerz als: [...] *ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird* [IASP(1994)]. Die Schmerzwahrnehmung ist dabei auch abhängig von der Lokalität, Intensität und Qualität des Schmerzes [Rainville et al.(1997)].

Akuter Schmerz kann dabei aus zwei Komponenten bestehen:

Einerseits setzt er sich zusammen aus einer emotionalen, individuell erlebten, subjektiven Empfindung [Chapman(1995)], die beeinflusst ist durch die vorhergegangenen Schmerzerfahrungen [Taddio et al.(1997)], den kulturellen Hintergrund, die Situation, die zugeteilte Aufmerksamkeit, dem jeweiligen Kontext, anderen psychologischen Variablen [Katz und Melzack(1999)], und früh-kindlichen Verletzungserfahrungen [IASP(1994)]. In verschiedenen Rindengebieten des Gehirns werden diese Wahrnehmungen umgewandelt zu einer persönlichen Schmerzempfindung [Rainville et al.(1997)]. Diese kann durch körpereigene Endorphine gedämpft werden.

Alternativ oder zusätzlich besteht Schmerz aus einer, dem Körper bisher unbekanntem, Organschädigung oder -dysfunktion [IASP(1994)]. Diese physiologische Empfindung auf thermische, chemische und mechanische Reize, die Nozizeption, ist daher gewissermaßen objektiv.

Patienten durchleben vielfach schmerzhafte Prozeduren, von Blutentnahmen bis zu Operationen. Über 80% der Patienten erleben postoperativen Schmerz [Apfelbaum et al.(2003)]. 5% der Kinder und Jugendlichen haben chronische Schmerzen [Zernikow (2014)].

Kinder verfügen über ein sich noch in der Entwicklung befindendes Nervensystem. Bereits ab der 26. Schwangerschaftswoche besitzen sie afferente Schmerzbahnen. Das Schmerzabwehrsystem ist jedoch noch unfunktionell und entwickelt sich erst später. Die Körperwahrnehmung, die kognitiven Fähigkeiten und die kommunikativen Möglichkeiten sind ebenfalls noch nicht gänzlich entfaltet [Zernikow (2005)]. Kinder erhalten im klinischen Alltag oftmals unzureichende Schmerzmedikationen [Berde und Sethna(2002)] und in der Regel weniger Analgesie als Erwachsene [Petrack et al. (1997)].

Diese Unterversorgung gilt ebenfalls für eine solide, ausreichende postoperative Schmerzversorgung, die für Kinder sehr häufig mangelhaft ist [Balga et al.(2013), Gauthier et al.(1998)]. Dies kann die Erholungsphase des Patienten verlängern und den postoperativen Outcome reduzieren [Bonnet und Marret(2005)]. Postoperativer Schmerz hat u.a. Auswirkungen auf das Immunsystem, die Ventilation und die Digestion [Zernikow (2005)]. Dauert der Schmerzzustand an, folgt häufig eine Chronifizierung [Kehlet et al.(2006)]. Dies kann zu einer gesteigerten Reizempfindlichkeit führen. Kinder mit chronischen Schmerzen haben weniger Freunde [Forgeron et al.(2010)] und sie haben höhere Fehlzahlen im Schulunterricht [Logan und Simons(2010)].

Den Schmerz betrachtend finden sich in der Pädiatrie die gleichen spezifischen autonomen, hormo-

nellen und metabolischen Reaktionsmuster wie in der Erwachsenenmedizin [Berde und Sethna(2002), Howard(2003)]. Im perioperativen Kontext kann es zu höherem Analgetikabedarf und vermehrtem Stress und Schmerz kommen. Nebenwirkungen einer Analgetikaüberdosierung umfassen postoperative Nausea, Erbrechen, respiratorische Depression, Pruritus und Ileus, sowie Unwohlsein und Unzufriedenheit als Konsequenz [McGrath et al.(1996)].

Eine falsche Schmerzversorgung ist in jedem Fall zu vermeiden. Noch immer halten jedoch mehr als 70% der Anästhesisten die Analgesie bei Kindern für unzureichend [Bremerich et al.(2001)]. Trotzdem ist ein Großteil der Kinder unterversorgt mit schmerztherapeutischen Maßnahmen [Tanne(2003)]. Vor 50 Jahren noch galt die irrtümliche Annahme, dass Kinder in der Regel Schmerzen gut tolerieren [Swafford und Allan (1968)].

1.2. Schmerzdiagnostik

Für eine adäquate Schmerztherapie ist eine genaue Schmerzdiagnostik essentiell.

Schmerz ist jedoch nur in begrenztem Ausmaß messbar [Zernikow (2005)]. Ergo ist die Schmerzdiagnostik vorwiegend auf die subjektive Aussage des Patienten angewiesen, die aber gerade bei Kindern vom medizinischen Personal in ihrer Validität angezweifelt wird [Collier und Pattison(1997)]. Die Kenntnis, dass besonders Ablenkung zur Verhinderung von Schmerz bei Kindern dienlich sein kann [McGrath et al.(1996)], zeugt dabei von der Vielschichtigkeit der Schmerzerfahrung.

Als Instrumente zur Quantifizierung von Schmerz in der Pädiatrie existieren daher neben selbst einschätzenden auch beobachtungs-basierte Schmerzskalen. Außerdem werden häufig einfach zu messende physiologische Parameter (beispielsweise Herzfrequenz oder Blutdruck) als Schmerzantwort interpretiert und zur Schmerzquantifizierung verwendet.

1.2.1. Klinischer Standard: subjektive Schmerzskalen

Ein übliches Mittel zur Erhebung von Schmerzintensität ist die Anwendung von subjektiven Schmerzskalen, diese werden in Abschnitt 2.3. ausführlich erläutert. Hier sei lediglich eine Übersicht dargestellt.

In der Erwachsenenmedizin und in der klinischen Forschung ist die Visuelle Analog Skala (VAS) das meist genutzte Instrument zur Schmerzquantifizierung [Katz und Melzack(1999)]. Ihre Schwächen liegen in der Abhängigkeit von physischen Möglichkeiten und dem kognitiven Vermögen des Patienten [Shields et al.(2003), Briggs und Closs(1999), Paice und Cohen(1997)], was den Einsatz in der Pädiatrie einschränkt.

Die Numeric Rating Scale (NRS) ist zusätzlich auch für Kinder validiert [Von Baeyer et al.(2009a), Miro et al.(2009)]. Ihre Reliabilität in der breiten klinischen Anwendung ist jedoch ungeklärt [Von Baeyer(2009b), Hartrick et al.(2003)], vor allem bei Kindern [Von Baeyer(2006)].

Es existieren darüber hinaus speziell für die Pädiatrie entwickelte Skalen. Als gut validiert gilt die Faces Pain Scale (FPS) [Bieri et al.(1990)]. Anhand Abbildungen verschiedener Gesichtsausdrücke vermitteln Kinder, wie intensiv ihr Schmerz ist. Die Werte sind jedoch abhängig von Alter, Geschlecht und Design der Skala [Tsze et al.(2013), Chambers und Craig(1998), Chambers et al.(1999)].

Die FACE LEGS ACTIVITY CRY CONSOLABILITY SCALE (FLACC), eine beobachtungs-basierte Skala, gilt als mögliches, sinnvolles Instrument für die Patienten, die nicht in der Lage sind zu interagieren [Voepel-Lewis et al.(2003)]. Ihre Validität für Kleinkinder ist allerdings ungeklärt [Crellin et al.(2007)].

Besonders die Messung von Schmerz bei sehr jungen Patienten, sowie kognitiv eingeschränkten oder sedierten Menschen, stellt somit eine alltägliche klinische Herausforderung dar. Diese Patientengruppen erleben potenziell häufiger unzureichende Analgesie und konsekutiv ein schlechteres postoperatives Outcome.

Damit eine angemessene Schmerzbehandlung angeboten werden kann, müssen demnach andere Wege für die Schmerzquantifizierung bei Kindern gefunden werden.

1.2.2. Objektive Methoden zur Schmerzquantifizierung

Ein weiteres breites Feld der Schmerzforschung ist die Visualisierung neuronaler Vorgänge durch Methoden wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und Funktionale Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT). Diese können den Spiegel der umgesetzten Glukose, den Blutfluss, die Oxygenierung des Hämoglobins, oder die neuronale metabolische Aktivität anzeigen [Apkarian et al.(2005)]. Allen diesen Verfahren gemein ist dabei jedoch, dass sie in der Erhebung und Analyse von akutem Schmerz unzureichend sind [Apkarian et al.(2005)]. Sie werden daher, auch aufgrund fehlender Praktikabilität, im klinischen Alltag nicht eingesetzt. Dies gilt insbesondere direkt postoperativ.

Schmerz kann sich auch auf "beobachtbaren Ebenen (autonome vegetative Reaktionen, z. B. Kreislaufreaktionen, Atmung, Schwitzen, Steigerung des Muskeltonus, Zittern, unwillkürliche muskuläre Reflexe)" [Chapman(1995)] zeigen. Die Messung des Sympathikotonus nutzt diese Beobachtungen. Sie wird bereits seit 50 Jahren als weitere Alternative zur objektiven Schmerzquantifizierung diskutiert [Beecher(1959)]. Schmerzen können - so die allgemeine Annahme - zu einer Steigerung der Herzfrequenz (engl.: heart rate) (HR), sowie der Atemfrequenz (AF), Vasokonstriktion und Hypertension führen [Zernikow (2005)]. Dies wird als Aktivierung des Sympathikus gewertet [Strian(1996)]. Angenommen wird, dass es zu einer Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark [Desborough(2000)] und konsekutiv zur Steigerung von hämodynamischen Parametern und zum Anstieg der Atemfrequenz kommt.

HR, AF oder/und Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) werden als nützliche Instrumente zur Schmerzerhebung angesehen [Guignard(2006)] und als solche beispielsweise im Operationssaal genutzt. Diese physiologischen Parameter allein können jedoch nicht als verlässliche Instrumente verwendet werden, da ihre Basiswerte oft erheblichen individuellen sowie medikamentösen Einflüssen unterliegen und ihre Validität fragwürdig ist [Tousignant-Laflamme et al.(2005)]. Letztlich beruht die Anwendung dieser Messinstrumente auf einzelnen Beobachtungen und klinischen Erfahrungen. 2014 existiert jedoch noch keine Leitlinie die diese Verfahren zu einer Quantifizierung von Schmerzen nutzt.

Auch Variablen des peripheren Sympathikotonus werden gegenwärtig zur Schmerzmessung bei Kindern untersucht. Dazu werden die elektrogalvanischen Veränderungen an der palmaren Seite der Hand gemessen, die Skin conductance (SC) [Ledowski et al.(2010)]. Der Parameter ist abhängig von der Schweißsekretion, welche wiederum abhängig ist vom Autonomes Nervensystem (ANS) [Storm(2008)]. Die SC wurde auch in der Pädiatrie untersucht [Savino et al.(2013)]. Es existieren einige erfolgversprechende Ergebnisse [Hullett et al.(2009), Ledowski(2007)]. Gegenteiliges wurde jedoch ebenfalls publiziert [Choo et al.(2010)]. Die Anwendung dieser Methode ist in der Pädiatrie aufgrund von vermehrten Bewegungsartefakten störanfällig und bspw. durch die Korrelation der SC mit Temperaturschwankungen [Valkenburg et al.(2012)] limitiert.

Eine bekannte Methode zur Messung des zentralen, kardialen Sympathikotonus ist die Herzfre-

quenzvariabilität (engl.: heart rate variability) (HRV). Die HRV zeigt nicht-invasiv Alterationen der Herzschlagintervalle [Pommeranz et al.(1985)]. Den Zusammenhang zwischen dem Gesundheitszustand und der Variationsbreite der Herzfrequenz stellte bereits im 3. Jh.n.Chr. der chinesische Arzt Wang Shu-he in seinen Schriften "Mai Ching/The Knowledge of Pulse Diangosis" fest: "Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach ist, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.". Die HRV findet zunehmend Einzug in den klinischen Alltag. Schon 1965 beschrieben Hon und Lee Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität im Zusammenhang mit dem plötzlichen Kindestod [Hon und Lee(1965)]. Seither wird diskutiert, ob die HRV beispielsweise zur Detektion von Anfällen bei Neugeborenen [Malarvili und Mesbah(2009)] oder einer autonomen Neuropathie bei Diabetespatienten [Ewing et al.(1985)] dienen kann. Besonders in der Kardiologie gewinnt die HRV vermehrt an Bedeutung. Sie soll das Risiko für eine kardiale Ischämie [Hanss et al.(2007)] bestimmen. Kinder mit Dilatativer Kardiomyopathie zeigen Abnormitäten in der HRV Analyse [Grutter et al.(2012)]. Auch wurde ein Monitoring von Medikamentennebenwirkungen anhand der HRV angedacht [Vettorello et al.(2008)]. HRV Veränderungen finden sich auch bei Intoxikationen mit Trizyklischen Antidepressiva bei Kindern [Dinleyici et al.(2013)]. Parameter der HRV könnten nützliche Instrumente zur Erhebung von Schmerz darstellen [Appelhans und Luecken(2008)].

Betrachtbar sind diverse Variablen der Herzfrequenzvariabilität, bspw. die durch eine Spektralanalyse gewonnenen Frequenzbänder, die verschiedenen Determinanten des Autonomen Nervensystems zugeordnet werden können. Vor allem das Niedrig-Frequenz (engl.: low-frequency) Band der HRV Spektralanalyse (LF), das Hoch-Frequenz (engl.: high-frequency) Band der HRV Spektralanalyse (HF), sowie der Quotient aus diesen (die LF/HF Ratio) sind häufig genutzte Parameter. Das LF Band wird dabei am ehesten als Parameter sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Aktivität [Zhang et al.(2006),Saul et al.(1991)], das HF Band eher der parasympathischen Aktivität des autonomen Nervensystems zugeordnet [Seely und Macklem(2004)]¹. Außerdem wird häufig die Ultra-Kurze (engl.: ultra-short) Entropie (UsEn) betrachtet, die der Vorhersagbarkeit der RR-Intervalle entspricht. Hohe Werte der UsEn stehen dabei für hohe Zufälligkeiten der RR-Intervalle (Vergleiche Abschnitt 2.3.4.2.).

Das Konzept, mit einer Kombination von Techniken und Medikamenten - der multimodalen Schmerztherapie - die Schmerzen möglichst zu minimieren, hat sich in einigen klinischen Situationen bewährt [McGrath et al.(1996)]. Das präkommerzielle Verfahren des Surgical Stress Index (SSI)² bedient sich unter anderem der HRV zur Schmerzquantifizierung und kombiniert diese mit der Herzfrequenz und der Photo-plethysmographic Pulse Waveform Amplitude (PPGA) [Huiku et al.(2007)]. Diese Multi-Parameter Methode zeigt jedoch eine geringe Sensibilität und Spezifität [Ledowski et al.(2009)]. In der Pädiatrie wurde dieses Verfahren wenig evaluiert, fand aber beispielsweise bei Strabismus Operationen Anwendung [Kallio et al.(2010)].

1.3. Problemstellung

Die derzeitigen Schmerzerhebungsinstrumente sind nicht ausreichend, oder werden nicht hinreichend angewendet um eine suffiziente Schmerztherapie zu gewährleisten. Es leiden noch immer viele Patienten unter akutem moderatem bis starkem Schmerz [Carr und Goudas(1999)]. Es besteht der Bedarf das

¹Vergleich dazu auch die ausführlicheren Erläuterungen im Abschnitt 2.3.4.1.

²GE Healthcare, Helsinki, Finnland

medizinische Fachpersonal beständig an die mangelnden Fähigkeiten von Kleinkindern zu erinnern, ihren Schmerz zu äußern [Dilworth und MacKellar(1987)].

Insgesamt sind die bisherigen Ergebnisse der Methoden der objektiven Quantifizierung von akutem Schmerz bei Kindern unzureichend. Da auch die, im klinischen Alltag angewendeten, subjektiven Skalen umstritten sind und sich nicht in allen Situationen anwenden lassen, bedarf es weiterer Forschung, um eine ausreichende Analgesie sicherzustellen. Dies ist nicht nur in Anbetracht der akuten Folgen, sondern auch der möglichen gravierenden Langzeitauswirkungen von postoperativen Schmerzen unumgänglich.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Möglichkeiten des Erkennens und Erfassens von Schmerz in der Pädiatrie zu verbessern. In Anknüpfung an die bisherigen Studien wurden die Variablen HRV, HR, MAD und AF zur Quantifizierung von akutem Schmerz untersucht (vergleiche Abbildung 1.1).

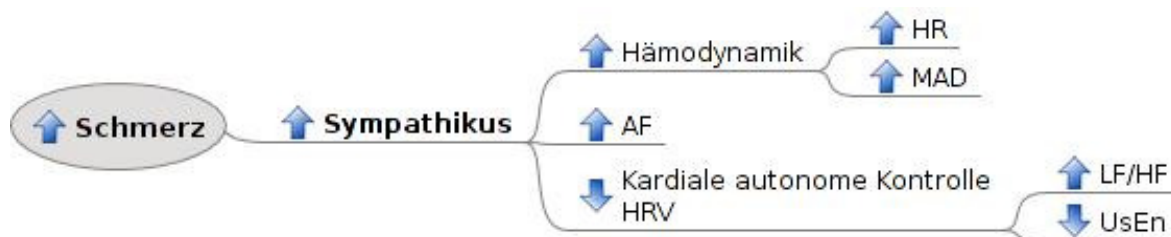


Abbildung 1.1.: Hypothetische Symptome einer sympathomimetischen Wirkung akuten postoperativen Schmerzes. Herzfrequenz (HR), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Atemfrequenz (AF), Herzfrequenzvariabilität (HRV) mit den Variablen Low Frequency/High Frequency Ratio (LF/HF), Ultra short Entropy (UsEn).

Prinzipiell wird dabei von einer Aktivierung des Sympathikus ausgegangen. Dieser soll hypothetisch zu einer Steigerung der hämodynamischen Parameter HR und MAD führen, sowie zu einem Anstieg der Atemfrequenz. Außerdem wird durch die sympathomimetische Wirkung von akutem postoperativem Schmerz eine Beeinflussung der HRV als Marker der autonomen kardialen Kontrolle erwartet. Dies führt, so angenommen, zu einer Zunahme der LF/HF Ratio sowie einer Abnahme der UsEn.

Die Signifikanz der einzelnen Parameter wurde isoliert betrachtet. Als Vergleich wurden die üblichen Schmerzskalen der Abteilung, in der die Studie durchgeführt wurde, genutzt.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Möglichkeiten zur objektiven Messung von akutem Schmerz bei Patienten im Kindesalter. Dazu wurden subjektive Schmerzskaalen physiologischen Parametern gegenüber gestellt.

2.1. Studiendesign

Die klinische Studie war prospektiv angelegt. Es handelte sich um eine explorative Beobachtungsstudie, d.h. es wurden keine eingreifenden Untersuchungen oder Medikamentengaben durchgeführt, die nicht dem normalen klinischen Ablauf entsprechen.

Die Studie wurde am Princess Margaret Hospital for Children (PMH), einem Kinderkrankenhaus in Perth, Australien, durchgeführt.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission (Ethics Committee of the Princess Margaret Hospital for Children, Perth, WA, Australia) wurde die Studie in das Australian New Zealand Clinical Trials Register¹ aufgenommen. Die vorliegende Studie wird in dem Register unter der Nummer AC-TRN12609000583246 mit dem Titel "Paediatric patients: Observation of skin conductance and heart rate variability and their correlation with acute postoperative pain" geführt.

Die Rekrutierung erfolgte nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der Erziehungsberechtigten am Tage der Operation. Die Kinder konnten, wenn dies bezüglich ihres Entwicklungsstandes angemessen erschien, ebenfalls ihr schriftliches Einverständnis geben. Die anästhesiologische Abteilung des PMH verschickte im Vorhinein, mit den für die Operation notwendigen Daten, einen Informationsszettel über die Durchführung von klinischen Studien im PMH.

2.1.1. Patientenkollektiv

In die Studie wurden 150 Patienten im Alter zwischen 1 bis 16 Jahre aufgenommen. Jeweils die gleiche Anzahl (n=50) Patienten aus drei Altersgruppen (1-3 Jahre, 4-7 Jahre und 8-16 Jahre) nahmen teil. Die Einteilung in die Untergruppen wurde vorgenommen, da zwischen diesen signifikante Unterschiede bezüglich der neuro-kognitiven Entwicklung, aber auch der Standards zur Schmerzerfassung bestehen. Diese Gliederung ist auch in deutschsprachiger Literatur zu finden [Hechler et al.(2009)].

Einschlusskriterium der Studie war ein elektiver chirurgischer Eingriff. Alle Patienten wurden nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) einem physischen Status von I oder II zugeordnet².

¹Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) ist ein Register der klinischen Studien, die in Australien und Neuseeland durchgeführt werden. Siehe: <http://www.anzctr.org.au/>

²ASA-Klassifikation: ASA I: Normaler, gesunder Patient / ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung / ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung / ASA IV: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist. / ASA V: moribunder Patient, der ohne Operation voraus-

Ausschließendes Kriterium für die Rekrutierung war eine systemische Erkrankung sowie eine Störung der neurologischen Entwicklung, wie beispielsweise eine mentale Retardierung. Die Zuordnung nach der ASA-Klassifikation in einen Status ab III führte ebenso zur Exklusion wie eine bekannte Sensibilität gegen die EKG-Klebelektroden. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die Arzneimittel erhielten, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie Einfluss auf das autonome Nervensystem haben. Dies umfasst im speziellen Atropin, Glycopyrrolat/Glycopyrronium, (+)-Ketamin (®Ketanest), Clonidin und β -Adrenorezeptoren-Blocker.

Die Wahl der intraoperativen Narkoseführung oblag dem anwesenden Anaesthesisten und wurde von einem Studieneinschluss des Kindes nicht beeinflusst. Kam es intraoperativ zur Anwendung einer der oben genannten ausschließenden Medikamente, wurde der Patient nachträglich exkludiert.

Die Studie wurde kombiniert mit einer Studie zur Messung der Skin Conductance. Den Patienten wurden zu diesem Zwecke drei einfach nutzbare Ag/AgCl EKG Elektroden für Neugeborene³ zur Messung des Sympathikotonus auf der palmaren Seite der Hand angebracht. Außer dieser zusätzlichen Messung, interagierten die Studienzweige nicht miteinander⁴.

2.2. Studienprotokoll

Der Algorithmus unserer Studie gestaltete sich durch Erhebung der Schmerzskaalen, physiologischer Parameter und der HRV. Die Patienten wurden im Anschluss an die durchgeführte Operation im Aufwachraum schnellstmöglich mit einem S/5 Compact Anaesthesia Monitor⁵ verbunden.

Die Schmerzintensität der Studienteilnehmer wurde postoperativ anhand der im PMH üblichen, altersentsprechenden Skalen (s. Abschnitt 2.3.1) erfasst. Zeitgleich wurden kontinuierlich die physiologischen Parameter, HR, MAD (s. Abschnitt 2.3.2) und AF (via Impedanz, s. Abschnitt 2.3.3) und verschiedene Kenngrößen der HRV (s. Abschnitt 2.3.4) aufgezeichnet.

Primärer Messzeitpunkt zur Aufzeichnung der Schmerzskaalen war schnellstmöglich nach dem ersten Öffnen der Augen im Aufwachraum. Die Aussagen zur Schmerzquantifizierung wurden in dem Programm painlevel-Notes festgehalten.

Die verwendeten Schmerzskaalen liefern direkt oder transkribiert (s.u.) Daten in einem Intervall von 0 bis 10, wobei 0 den Punkt markiert, an welchem kein Schmerz gefühlt wird, und 10 den schlimmsten vorstellbaren Schmerz repräsentiert.

Bei Werten von 0 bis 3 wurden die Studienteilnehmer nach 10 Minuten abermals befragt, bei anschließender erneuter Angabe der Schmerzquantität unter 3 die Messung beendet. Bei Werten zwischen 4-10 erhoben wir nach 3 Minuten wiederum die Daten. Es wurden Analgetika (Morphinderivate) verabreicht, wenn dies nach üblichen klinischen Gesichtspunkten notwendig war. Erreichte der Patient bei der zweiten oder einer späteren Befragung einen Wert von 3 oder niedriger auf der Schmerzskaala, wurde die Datenerhebung nach einer weiteren Erhebung nach 10 Minuten beendet.

Außerdem wurde das Verlassen des Aufwachraumes als Endpunkt der Datenerhebung definiert. Dies geschah nach klinischem Standard, d.h. wenn der Patient als orientiert, adäquat analgisiert und

sichtlich nicht überleben wird. / ASA VI: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden [Saklad(1941)].

³EKG Elektroden für Neugeborene (NEOTRODE®, ConMed Corp., Rome, USA)

⁴Studie ausgewertet durch Dierck, Bastian in Zusammenarbeit mit Ledowski, Thomas. Zum Zeitpunkt der Publikation dieser Arbeit war die Studie noch nicht veröffentlicht.

⁵S/5 Compact Anaesthesia Monitor, GE Healthcare, Helsinki, Finnland

mit stabilen klinischen Parametern, angesehen wurde.

Das Studienprotokoll ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

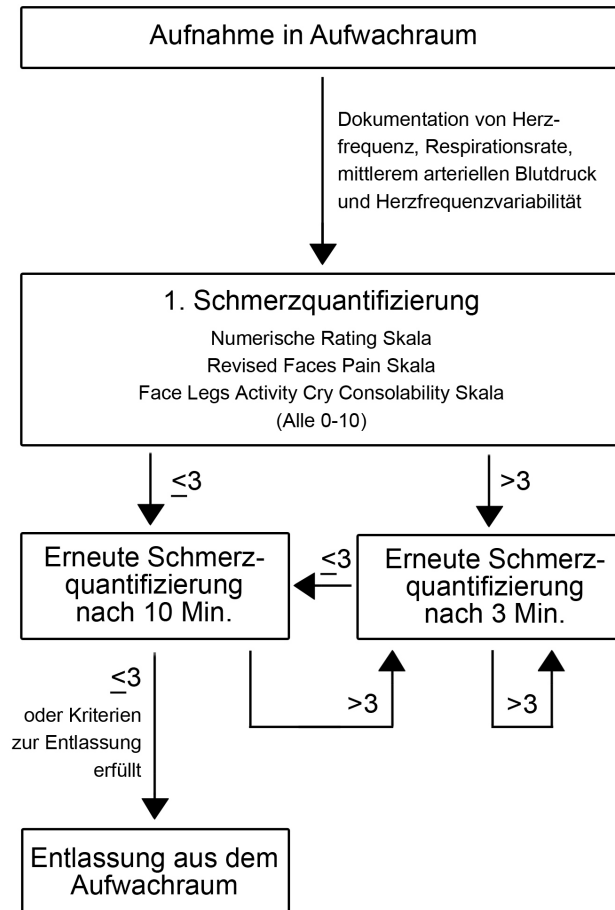


Abbildung 2.1.: Studienprotokoll

2.3. Methoden zur Schmerzquantifizierung

2.3.1. Subjektive Schmerzskalen

Die in der Studie angewendete Schmerzskalen sind die derzeit gebräuchlichsten und entsprechen dem klinischen Stand der Schmerzerhebung bei Kindern.

Die Schmerzskalen sind abhängig von dem neurokognitivem Entwicklungsstand. Die Alterszuordnung beruht dabei auf Vorgaben der Entwickler der jeweiligen Schmerzskalen [Von Baeyer(2009b), Bieri et al.(1990), Hicks et al.(2001), McCaffery und Pasero(1999), Merkel et al.(1997)] und klinischer Erfahrung.

rung der Studiendesigner⁶.

Es wurde für die Gruppe der 1-3-jährigen die FLACC, für 4-7-jährigen die Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) und für 8-16-jährigen die NRS genutzt. Die beiden Letztgenannten sind dabei als selbst einschätzende Skalen von der Ersteren, als ein Beispiel für eine beobachtungsbasierte Skala, abzugrenzen.

2.3.1.1. Numeric Rating Scale

Bei der NRS gibt der Untersucher verbale Instruktionen und bittet den Patienten seine Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 anzugeben. 0 repräsentiert die Abwesenheit von jeglichem Schmerz, 10 steht für die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen [Brown(2008)] (Abbildung 2.2).

Die NRS von McCaffrey und Pasero [McCaffery und Pasero(1999)] wird in der Literatur als valide und reliabel für den klinischen Alltag angesehen [Paice und Cohen(1997), Von Baeyer(2009b), Miro et al.(2009)]. Sie besitzt eine hohe Sensitivität [Williams and Hoggart(2005)].

Diese Skala wurde für die älteste Studiengruppe eingesetzt, die Probanden von 8-16 Jahren einschloss. War den Patienten keine verbale Kommunikation möglich, wurden sie gebeten, mit einem Finger auf die Stelle in einer graphisch dargestellten NRS zu deuten, die ihre Schmerzintensität widerspiegelt.

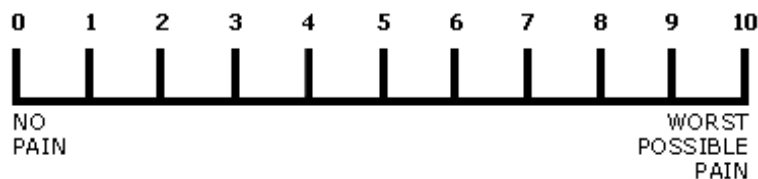


Abbildung 2.2.: Numeric Rating Scale. Angabe der Schmerzintensität auf der Skala von 0-10. Angewendet für Patienten zwischen 8 und 16 Jahren. Quelle: [McCaffery und Pasero(1999)]

2.3.1.2. Revised Faces Pain Scale

Die Faces Pain Skala ist ebenfalls eine verbale Autoevaluations-Skala. Sie ist durch Hicks et al. [Hicks et al.(2001)] speziell für Kinder entwickelt worden. Es wird mit Gesichtern gearbeitet, die verschiedene Emotionen darstellen. Die Kinder werden gebeten auf jenes zu deuten, welches ihre Schmerzintensität am Besten widerspiegelt. Die FPS hat den Vorteil, dass sie in eine numerische Skala von 0-10 transkribiert werden kann [Brown(2008)].

In dieser Untersuchung wurde die durch von Baeyer auf sechs Gesichter reduzierte Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) genutzt [Von Baeyer(2006)]. In dieser graphisch von Wong-Baker entwickelten Variation sind Emotionen mit Hilfe eines glücklich lächelnden Gesichtes über vier intermediäre bis hin zu einem traurigen/weinenden Gesicht zu sehen (siehe Abbildung 2.3).

Das lächelnde Gesicht entspricht dabei keinem Schmerz oder einer 0 in der NRS. Das am weitesten rechts stehende Gesicht steht für den schlimmsten vorstellbaren Schmerz oder einer 9-10 in der NRS.

⁶Das Studiendesign wurde erarbeitet durch Professor Thomas Ledowski, (Professor an der School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Australien), und Dr. Italo Zamudio Villarroel (Clinical Senior Lecturer an der School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Australien).

Die Gesichter 1-5 sind stufenweise entsprechend der Zunahme der Schmerzen. Die Steigerung besteht aus jeweils 2 Punkten, d.h. Gesicht 2 entspricht 1-2 Punkten in der NRS, Gesicht 3 entspricht 3-4 Punkten usw..

Die FPS-R gilt als valide, reliabel und sensitiv [Hicks et al.(2001), Bieri et al.(1990), Ware et al.(2006)]. Die Skala hat eine hohe positive Korrelation zu der Visuellen Analog Skala (VAS) für Kinder zwischen 4-12 Jahren [Hicks et al.(2001)]. Die VAS entspricht weitgehendst der NRS [Williams and Hoggart(2005)], auch wurde eine direkte Korrelation zwischen FPS-R und NRS festgestellt [Pagé et al.(2012)]. Es ist somit als zulässig anzusehen, die Gesichter der FPS-R in Intervalle zum Vergleich mit der NRS zu übertragen.

Die FPS-R wurde für die mittlere Studiengruppe (4-7 Jahre) eingesetzt.



Abbildung 2.3.: Revised Faces Pain Scale nach Wong-Baker. Angabe der Schmerzintensität durch Gesichter mit Transkription auf Werte von 0-10. Angewendet bei Patienten zwischen 4 und 7 Jahren. Quelle: IASP⁷

2.3.1.3. Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale

Für Kinder unter 4 Jahren ist es aufgrund ihres kognitiven Entwicklungsstands und ihrem mangelhaften Sprachvermögen schwer ihren Schmerz zu artikulieren. Die FLACC Skala ist ein beobachtendes Instrument, mit dem auf die Schmerzintensität sehr junger Patienten rückgeschlossen werden kann.

Den Parametern aus den fünf Klassen Gesichtsausdruck (Face), Beine (Legs), Aktivität (Activity), Weinen (Cry) und Beruhigbarkeit (Consolability) werden nach passender Expression des Patienten Werten von 0-2 zugeordnet. Zur näheren Erläuterung siehe Tabelle 2.1.

Die Anwendung der Skala oblag einer erfahrenen Krankenschwester im Aufwachraum des Princess Margaret Hospitals. Die fünf erhaltenen Werte werden addiert, sodass eine Zahl zwischen 0 und 10 resultiert. Diese wiederum kann mit der NRS und der FPS-R verglichen werden [Merkel et al.(1997)]. Das Verfahren gilt als valide [Merkel et al.(1997)].

Wir nutzten dieses Instrument in der Studiengruppe der 1- bis 3-jährigen.

⁷Website der International Association for the Study of Pain: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1519>. Abgerufen am 23.03.2014

Kategorie	Punkte		
	0	1	2
Face-Gesicht	Kein besonderer Gesichtsausdruck oder lächelndes Gesicht.	Gelegentliches Grimassieren oder Stirnrunzeln, in sich gekehrt, desinteressiert.	Augenbrauen häufig bis konstant zusammengezogen, Kinn zitternd.
Legs-Beine	Normale Position oder entspannt.	Unruhig, angespannt.	Tretend, schnelle Streckung und Beugung, angezogen.
Activity-Aktivität	Liegt ruhig, normale Position, Bewegung leicht möglich.	Krümmt sich, rutscht hin und her, angespannt.	Bäumt sich auf, rigide oder schreckhaft, zuckende Bewegungen.
Cry-Weinen	Weint nicht (wach oder schlafend).	Stöhnt oder wimmert, gelegentliches Klagen.	Weint ununterbrochen, schreit oder schluchzt, häufiges Klagen.
Consolability-Beruhigbarkeit	Zufrieden, entspannt.	Lässt sich durch gelegentliche Berührung, Herumtragen oder Zuspriechen beruhigen, lässt sich ablenken.	Schwer zu beruhigen oder zu trösten.

Tabelle 2.1.: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale. Angewendet bei der Patientengruppe der 1- bis 3-jährigen. Nach [Voepel-Lewis et al.(2002)].

2.3.2. Hämodynamische Parameter

Zeitgleich zur Dokumentation der Werte der Schmerzskaalen wurden kontinuierlich Blutdruck, Atemfrequenz (via Impedanzänderungsverfahren) und Herzfrequenz aufgezeichnet.

Das Risiko die physiologischen Parameter (inklusive der HRV) in der Studie zu beeinflussen, wurde sehr gering gehalten. Der Kontakt zwischen Untersucher und Patienten beschränkte sich auf die Erhebung der Schmerzskaalen. Es wurde kein Bedarf gesehen den Untersucher zu verblinden, da alle elektronischen Daten direkt auf dem PC aufgezeichnet wurden.

2.3.2.1. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz, also die Anzahl der Herzschläge pro Minute, wurde mit Hilfe eines Elektrokardiogramms kontinuierlich aufgezeichnet. Die Daten wurden über einen seriellen Anschluss von einem S/5 Compact Anaesthesia Monitor⁸ auf einen Personal Computer (PC) übertragen und dort mit der Software S/5 Collect⁹ ausgewertet.

⁸S/5 Compact Anaesthesia Monitor, GE Healthcare, Helsinki, Finnland

⁹S/5 Collect, GE Healthcare, Helsinki, Finnland

2.3.2.2. Blutdruck

Eine nicht-invasive arterielle Blutdruckmessung wurde mittels einer der Körpergröße angepassten, Blutdruckmanschette alle 5 Minuten durchgeführt. Dazu wurde die RivaRocci Methode an der A. brachialis verwendet.

Es wurden der Systolische arterielle Blutdruck (engl.: non-invasive blood pressure, systolic) (NIBPsys), der Diastolische arterielle Blutdruck (engl.: non-invasive blood pressure, diastolic) (NIBPdia) und der Mittelwert aus systolischem und diastolischem Blutdruck MAD auf einem S/5 Compact Anaesthesia Monitor aufgezeichnet. Ausgewertet wurden die Blutdrücke nach Verbindung durch eine serielle Schnittstelle auf einem PC durch die Software S/5 Collect.

2.3.3. Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde durch transthorakale Impedanzpneumographie gemessen. Bei dieser Methode werden die Änderungen des elektrischen Wechselstromwiderstands am Thorax bei der Atmung mittels 2 Brustwandelektroden erfasst. Diese Elektroden waren in unserer Studie - wie klinisch üblich - in den normalen EKG Elektroden integriert. Die Daten wurden ebenfalls über den Anschluss von einem S/5 Compact Anaesthesia Monitor an einen PC übertragen.

2.3.4. Herzfrequenzvariabilität

Die genutzte Quelle zu der Analyse der HRV ist eine kontinuierliche Herzschlagmessung durch ein Elektrokardiogramm (EKG). Diverse Parameter der HRV können untersucht werden.

Das EKG wurde in unserer Studie mit drei bipolaren Brustwandableitungen angelegt. Ein kompletter Herzschlag entspricht in einem EKG dem Abstand zwischen zwei R-Zacken und wird als Herzschlag-zu-Herzschlag-Intervall (RR-Intervall) bezeichnet.

Die elektrische Erregung des Herzmuskels wird durch rhythmische Aktivierung des Sinusknotens gesteuert. Das Herz schlägt im Bezug auf die RR-Intervalle jedoch dezent unregelmäßig. Dies sind Anpassungsreaktionen auf externe und interne Reize. Die Abweichungen um den Mittelwert der RR-Intervalle ergeben die HRV.

Der Sinusknoten wird durch das ANS beeinflusst. Stresssituation, die mit einer Steigerung des Sympathikotonus einhergehen, zeigen sich beispielsweise durch eine Abnahme der Variabilität. In Ruhe nimmt die Anzahl der Schwankungen zu [Sztajzel(2004)].

Es wurden Kurzzeitmessungen unternommen und jeweils Mittelwerte von 2 Minuten berechnet. Die Sampling-Rate betrug 1 GHz. Alle 2 Sekunden wurden aktuelle Daten auf den PC übertragen. Die Daten wurden durch einen PC mit der Software MemCalc¹⁰, einem nicht-invasiven Echtzeit-Analysesystem, aufgezeichnet [Sawada et al.(1997)] (siehe Abbildung 2.4). Es wurden verschiedene HRV Parameter analysiert. Die Messung der HRV gilt als hoch reproduzierbar [Sztajzel(2004)]. Positive Aspekte der MemCalc Software sind die niedrige Anfälligkeit für Artefakte, wie solche durch die Respiration entstanden. Außerdem benötigt das System lediglich Aufzeichnungen über eine Dauer von 30 Sekunden für eine Analyse.

¹⁰MemCalc, Tarawa, Suwa Trust, Japan

¹¹Firmenwebsite von Suwa Trust, Japan: <http://gms-jp.com>. Abgerufen am 23.03.2014 (Website lediglich in japanisch).

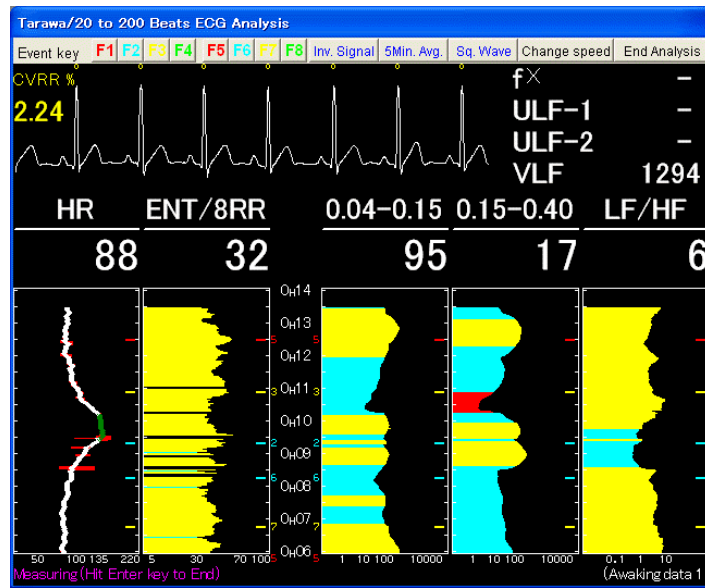


Abbildung 2.4.: Ein Bildschirmfoto des MemCalc Analyse System. Zu sehen sind EKG, Herzfrequenz, Low Frequency (LF), High Frequency (HF) Band und LF/HF Ratio. Quelle Suwa¹¹.

2.3.4.1. Herzfrequenzvariabilität Spektralanalyse

Für die weitere Analyse der HRV werden vor allem zwei verschiedene Bereiche genutzt: der Zeitbereich (z. B. Standardabweichung der RR-Intervalle) und der Frequenzbereich (z. B. Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität). Für diese Arbeit wurden vor allem Parameter im Frequenzbereich verwendet.

Mit der Methode der Spektralanalyse können indirekt und nicht-invasiv Veränderungen des sympathisch-parasympathischen Gleichgewichts erfasst werden.

Das verwendete MemCalc Programm nutzt die Maximale Entropie Methode (Mem) für die Spektralanalyse [Jaynes(1957)]. Dazu wird zunächst aus den Daten der RR-Intervalle ein Tachogram angefertigt (vergleiche Abbildung 2.5). Nachfolgend wird ein autoregressives Spektrum erstellt.

In der Spektralanalyse ist das Leistungsspektrum ($1/\text{Sekunden}^2/\text{HZ}$) gegen die Frequenz (Hz) aufgetragen. Diese können in ihre Frequenzbänder aufgeschlüsselt werden. Siehe Abbildung 2.5.

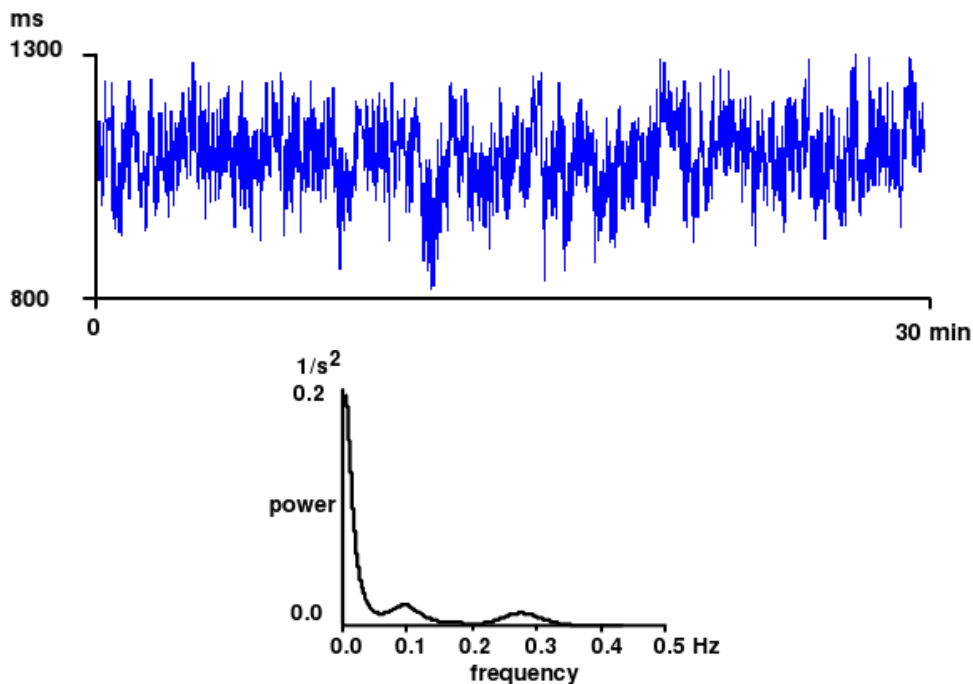


Abbildung 2.5.: Beispiel eines Tachograms und einer autoregressiven Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität. Quelle: [Wessel et al.(2000)]

Es werden vier Frequenzbänder unterschieden:

Das Ultra-Niedrig-Frequenz-(engl.: ultra-low-frequency) Band der HRV Spektralanalyse (ULF), das quantifiziert wurde durch die Normalisierung und Summierung der spektralen Komponenten unter 0.003 Hz. Das Sehr-Niedrig-Frequenz-(engl.: very-low-frequency) Band der HRV Spektralanalyse (VLF) Band aus spektralen Komponenten zwischen 0.003 und 0.04Hz. Komponenten zwischen 0.4 und 0.15Hz werden als LF referiert und solche zwischen 0.15 und 0.4Hz als HF. Aus den beiden letztgenannten wird der Quotient aus LF und HF Band der HRV Spektralanalyse (LF/HF-Ratio) berechnet (siehe Tabelle 2.2).

Die HRV wird als ein akkurater und reproduzierbarer Marker zur Messung des Autonomen Nervensystems und dessen Aktivität gesehen [Kitney und Rompelman(1980)]. Es werden Zuordnungen der Frequenzbänder zu Determinanten des ANS diskutiert.

Das HF Band ist beeinflusst durch die Respiration, dies ist beispielsweise sichtbar bei der Respiratorischen Sinusarrhythmie [Akselrod et al.(1981)]. Debattiert wird dieses Band der parasympathischen nervalen Aktivität zuzuordnen [Seely und Macklem(2004)].

Das LF Band hat Beziehungen sowohl zum sympathischen als auch zum parasympathischen Nervensystem [Zhang et al.(2006),Saul et al.(1991)]. Es wird diskutiert bis zu welchem Grad der sympathische Einfluss überwiegt [Muzi und Ebert(1993)].

Das VLF Band ist bislang nicht gut beschrieben, erwogen werden Beziehungen zur Thermoregulation [Kitney und Rompelman(1980)], zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [Bonaduce et

Variable	Einheit	Beschreibung	Normwerte der Frequenzumgebung
Totale Power	ms^2	Varianz aller RR Intervalle	< 0.4Hz
ULF	ms^2	Ultra Low Frequency	<0.003Hz
VLF	ms^2	Very Low Frequency	0.003-0.04Hz
LF	ms^2	Low Frequency	0.04-0.15Hz
HF	ms^2	High Frequency	0.15-0.4Hz
LF/HF Ratio		Quotient der Low/High Frequency	1.5-2.0

Tabelle 2.2.: Richtwerte der Frequenzbandanalyse der Herzfrequenzvariabilität. Quelle [Malik et al.(1996)]

al.(1994)], und zum Parasympathikus.

Die LF/HF Ratio wird kontrovers diskutiert, häufig wird sie als die Balance innerhalb des ANS beschrieben [Zhang et al.(2006)], wobei die sympathische Tonusveränderung als überwiegend angesehen wird [Hanss et al.(2007)].

Da angenommen wird, dass Schmerzen zu einer Sympathikusaktivierung führen, wird die LF/HF Ratio als potenzieller Marker gegenüber den subjektiven Schmerzskaalen in dieser Arbeit genauer untersucht.

Für die VLF, stärker noch für die ULF, war der Zeitraum in dem die Daten erhoben wurden für diese Arbeit zu kurz, um aussagefähige Ergebnisse zu erhalten. Sie werden daher für die weitere Analyse ausgeklammert und nicht aufgeführt.

2.3.4.2. Nicht-lineare Analyse: Entropie

Für die Anwendung nicht-linearer Methoden wird die HRV als ein komplexes chaotisches System betrachtet. Entropie ist ein Maß für die Informationsdichte eines solchen. Eine höhere Entropie bedeutet eine geringe Ordnung im System und eine höhere Zufälligkeit [Pincus und Goldberger(1994)]. Die durch die Spektralanalyse erzeugten Frequenzspektren repräsentieren diese Unordnung.

Durch die Entropie wird in der vorliegenden Studie analysiert, wie hoch die Vorhersagbarkeit und Zufälligkeit der RR-Intervalle ist. In einem normalen Tachogram ist die Variabilität der RR-Intervalle sehr hoch, nicht geordnet und ohne repetitive Sequenzen. Die Entropie wäre in diesem Fall hoch, die RR-Intervalle kaum vorhersagbar [Fujiwara et al.(2007)].

Das in dieser Studie verwendete Verfahren zur Analyse der Entropie ist ebenfalls die MemCalc Methode. Die Entropie der RR-Intervalle wird normalisiert auf eine Skala von 0-100. 0 repräsentiert keine Zufälligkeit der Herzrate, 100 eine komplette Zufälligkeit oder eine hohe Variabilität der RR-Intervalle. Dies wird als UsEn bezeichnet.

In dieser Studie wurde angenommen, dass im Falle von starken Schmerzen, also einem pathologischen Zustand, die Systemordnung ausgeprägt ist. In diesem Fall ist die Entropie niedrig. Geringe Entropie Werte sollen somit hypothetisch mit hohen Werten in den Schmerzskaalen korrelieren.

2.4. Statistische Analyse

Die Probandenanzahl ergab sich aus der Kombination mit einer Studie zur Skin Conductance, die parallel durchgeführt wurde.

Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS genutzt. Zur Datenbeschreibung dient das arithmetische Mittel. Außerdem wurde als Streuungsmaß die zweifache Standardabweichung um den Mittelwert berechnet. Zur Überprüfung der Abweichung von einer Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test genutzt. Der Wilcoxon-Test diente zum Vergleich nicht normal verteilter, nicht parametrischer, abhängiger Stichproben.

Das Signifikanzniveau für die Korrelationsberechnungen wurde bei ≤ 0.05 gesetzt.

Zur Bestimmung des linearen Zusammenhangs der Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson genutzt. Zur Adjustierung der Datensätze mit ungleicher Anzahl von Datenpunkten wurden die linearen Modelle ("Linear mixed models") angewendet. Somit wurden die Bias der ungleichen Anzahl der Datenpunkte pro Patient reduziert.

Die Daten der R-FPS und der FLACC Skala wurden in allen Analysen auf Werte von 0-10 transkribiert. Für die deskriptive Statistik und die Analyse von Korrelationen wurden die Schmerzwerte gegliedert in 0 (kein Schmerz), 1-3 (geringer Schmerz), 4-5 (moderater Schmerz) und 6-10 (starker Schmerz). Diese Gliederung wird unter anderem von Breivik verwendet [Breivik et al.(2008)].

Im folgenden methodischen Abschnitt wurde ein paarweiser Vergleich mit einer Differenzierung von vier Schmerzquantitäten (0=kein Schmerz, 1-3=geringer Schmerz, 4-5=moderater Schmerz und 6-10=starker Schmerz) dargestellt. Es wurden beispielsweise Datensätze aus der Kategorie starker Schmerz der aus keinem Schmerz entgegengestellt. Dazu wurden Estimated Marginal Means berechnet, sowie die Bonferroni Korrektur für multiples Testen eingesetzt. Dies geschah unter der Annahme, dass die Studie die Gesamtpopulation widerspiegelt und bezüglich der anderen Faktoren keine (Häufigkeits-) Unterschiede zwischen diesen Faktorstufen bestehen. Zudem wurde stets der Standardfehler als Maß für die Streuung des arithmetischen Mittels aufgelistet. Je größer der Wert des Standardfehlers, desto geringer die Güte des Stichprobenumfangs.

Für die weitere Analyse wurde dichotomisiert zwischen keinem/geringem Schmerz (0-3) und moderatem/starken Schmerz (4-10). Dieser Cut-Off Wert bei 3 ergibt sich aus der Literatur [Hullett et al.(2009)]. Diese dichotomisierten Schmerzintervalle wurden den physiologischen Parametern gegenübergestellt. Die HRV Parameter Analyse betrachtend wurden lediglich die Entropie und die LF/HF Ratio untersucht.

2.4.1. Receiver Operating Curves

Die Receiver Operating Curves (ROCs) ermöglichen es die optimale Diskriminanzschwelle für die untersuchten objektiven Parameter festzulegen, also einen Cut-Off Wert, der sich durch die höchstmögliche kombinierte Sensitivität und Spezifität auszeichnet. Die häufig dargestellte 1-Spezifität entspricht dem Patientenkollektiv, die den klinischen Parametern folgend richtig als solche ohne Schmerzen festgestellt wurden.

Die Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Tests, in diesem Fall der untersuchten physiologischen Parameter, stellt sich als Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve) in einer ROC (AUC) dar. Ein rechtwinkliger Kurvenverlauf entspricht einer Fläche von 1 und somit einem idealen Test (100 prozentige Trennschärfe). Der diagnostische Test weist keine Trennschärfe auf, wenn der Kurvenverlauf

einer 45 Grad Diagonalen gleicht. Dies würde einer 50:50 Chance, also einem Münzwurf gleichkommen und wäre somit ein nutzloser Test.

2.4.2. Intraindividueller Vergleich

Die untersuchten Parameter variieren interindividuell relativ stark. Deshalb wurden im nächsten Schritt der statistischen Analyse die jeweiligen Datensätze dahingehend überprüft, ob das Schmerzlevel bei den einzelnen Probanden stärker oder schwächer wurde, oder gleich blieb. Dabei reichte ein Zahlenwert von eins auf den Schmerzskaalen aus um diese Veränderung zu setzen. Bei der HR wurden Veränderungen $> 5 \text{ min}^{-1}$, bei der AF $> 2 \text{ min}^{-1}$, sowie bei der MAD $> 5 \text{ mmHg}$ als ausschlaggebend gewertet. Bei der LF/HF Ratio wurden Verläufe mit Differenzen über $> 5,0$, bei der UsEn $> 1\%$ als richtungweisend beurteilt. War sowohl auf Ebene der NRS als auch der klinischen Parameter der gleiche Trend festzustellen, so ist dies als konformer Trend verzeichnet. War einer der Werte steigend oder abnehmend, der korrespondierende jedoch gleichbleibend, wurde dies als falscher Trend bezeichnet. Als gegenteiliger Trend ist benannt, wenn Veränderung des NRS Wertes in steigender Richtung Alternationen der klinische Parameter in abnehmender Richtung gegenüberstanden oder umgekehrt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 385 Messzeitpunkte von 150 Kindern analysiert. Dabei wurde eine Untergruppenanalyse von je 50 Patienten aus drei Altersgruppen (1-3 Jahre, 4-7 Jahre und 8-16 Jahre) durchgeführt.

Rekrutiert wurden 60 (40%) weibliche und 90 (60%) männliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 6,5 Jahre [1 bis 16 Jahre].

Die Patienten hatten zu 39,3 % [Anzahl (engl.: number) (n)=59] orthopädische Operationen, zu 29,3% (n=44) generelle chirurgische Eingriffe, zu 24% (n=37) HNO Operationen, zu 4% (n=6) Hauteingriffe und zu 2,7% (n=4) Augenoperationen. Nach Eintreffen im Aufwachraum dauerte es durchschnittlich 18 min (SD=11 min) bis die Kinder ansprechbar waren und mit der Messung begonnen werden konnte. Der Mittelwert (M) der Zeit im Aufwachraum betrug 33 min (Min./Max. 10/95 min, Standardabweichung (engl.: standard deviation) (SD) 14 min). Die Probanden waren beim Eintreffen in den Aufwachraum wach bis tief sediert. Die mittlere Raumtemperatur betrug 22,6 C° (SD = 1,1 C°, die mittlere Körpertemperatur 36,35 C° (SD = 0,51 C°) (Vergleiche Tabelle 3.1). Acht Datenpaare wurden exkludiert, Ursache waren Bewegungsartefakte.

	Altersgruppe			Kumuliert
	1-3J.	4-7J.	8-16J.	
Datencharakteristika				
Patientenanzahl	50	50	50	150
Anzahl der Datenpaare	107 (27,2%)	119 (30,3%)	167 (42,5%)	393
Datenpaare pro Patient [M]	2,14	2,38	3,34	2,62
Patientencharakteristika				
Alter [in Jahren, M (SD)]	2,3 (0,7)	5,3 (0,9)	11,8 (2,3)	6,5 (4,3)
Geschlecht	31m, 19w	27m, 23w	32m, 18w	90m, 60w
Körpertemperatur [in C°, M (SD)]	36,3 (0,4)	36,3 (0,5)	36,4 (0,5)	36,4 (0,5)
Zeit im Aufwachraum [in min, M (SD)]	33 (11)	33 (12)	36 (18)	33 (14)

Tabelle 3.1.: Charakteristika des Patientenkollektivs. Dargestellt sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD), w (weibliche) und m (männliche) Studienteilnehmer.

3.1.2. Schmerzskalen

3.1.2.1. Verteilung der Schmerzintensitäten bei Aufnahme

Für die Betrachtung der Schmerzintensitäten wird zunächst eine Einteilung in vier Untergruppen gewählt: Kein Schmerz (0 auf den Schmerzskalen), geringer Schmerz (1-3), moderater Schmerz (4-5) und starker Schmerz (6-10).

Der Mittelwert des Schmerzniveaus bei Aufnahme in den Aufwachraum betrug 1,4 (SD 2,2), bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 10.

Die Schmerzverteilung stellt sich somit, ähnlich wie über den ganzen Zeitraum (s. Abschnitt 3.1.2.2) gesehen, mit einer Gewichtung zu keinem oder geringem Schmerz dar. Dies gilt insbesondere für die jüngeren Patienten. Lediglich sieben Patienten (14%) der 1-3-jährigen gaben moderate oder starke Schmerzen (größer/gleich 4) an, für die 4-7-jährigen waren dies sechs (12%), für die 8-16-jährigen 13 (22%) Patienten. Für eine genauere Aufschlüsselung vergleiche Tabelle 3.2.

Wert auf der Schmerzskala	Altersgruppe			Kumuliert
	1-3J.	4-7J.	8-16J.	
M (SD)	1,0 (1,6)	1,0 (1,8)	2,3 (2,9)	1,4 (2,2)
Min./Max.	0-7	0-6	0-10	0-10
Kein Schmerz (0) ^[n]	31 (62%)	33 (66%)	18 (36,7%)	82 (55,6%)
Geringer Schmerz (1-3) ^[n]	12 (24%)	11 (22%)	18 (36,7%)	41 (27,3%)
Moderater Schmerz (4-5) ^[n]	6 (12%)	3 (6%)	5 (10,2%)	14 (9,3%)
Starker Schmerz (6-10) ^[n]	1 (2%)	3 (6%)	8 (16,3%)	12 (8,0%)

Tabelle 3.2.: Charakteristika der Werte auf den Schmerzskalen bei Aufnahme in den Aufwachraum, jeweils Gesamtanzahl (n) sowie Prozentzahlen (bezogen auf die Gesamtzahl der Schmerzangaben der jeweiligen Altersgruppe). Dargestellt sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

3.1.2.2. Verteilung der Schmerzintensitäten über den gesamten Zeitraum

Tabelle 3.3 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Schmerzangaben bei einer Unterteilung in vier Schmerzintervalle über den gesamten Zeitraum der Datenaufzeichnung.

Dabei ist vor allem in den beiden jüngeren Patientenkollektiven der 1-3-jährigen und der 4-7-jährigen zu erkennen, dass ein Großteil, über den gesamten Zeitraum betrachtet, keine Schmerzen hatte (60,7% bzw. 58%) und nur wenige Patienten starke Schmerzen angaben (2,8% bzw. 3,4%).

Der Mittelwert der Schmerzangaben während der gesamten Periode im Aufwachraum beträgt für alle Altersgruppen 2,3 (SD 3,0; Min./Max. 0/10). Er liegt somit über dem Mittelwert des Schmerzniveaus bei Aufnahme in den Aufwachraum - dies ist in der wiederholten Messung bei Schmerzangaben >3 zu begründen (vergleiche Studienprotokoll in Abschnitt 2.2). Unterteilt in die untersuchten Altersgruppen findet sich der höchste Mittelwert in der Altersgruppe der 8-16-jährigen (M 3,8; SD 3,3; Min./Max. 0/10). Im jüngsten Patientenkollektiv liegt der Mittelwert bei 1,1 (SD 1,7; Min./Max. 0/7).

Der Mittelwert der Anzahl der Schmerzquantifizierungen pro Patient betrat 2,6 Messungen (Min./Max. 1/13).

Wert auf der Schmerzskala	Altersgruppe			Kumuliert
	1-3J.	4-7J.	8-16J.	
M (SD)	1,1 (1,7)	1,4 (1,9)	3,8 (3,3)	2,3 (3,0)
Min./Max.	0-7	0-6	0-10	0-10
Kein Schmerz (0) ^[n]	65 (60,7%)	69 (58%)	42 (27,8%)	176 (45,6%)
Geringer Schmerz (1-3) ^[n]	24 (22,4%)	21 (17,6%)	33 (21,8%)	78 (20,2%)
Moderater Schmerz (4-5) ^[n]	15 (14%)	25 (21%)	42 (27,8%)	82 (21,2%)
Starker Schmerz (6-10) ^[n]	3 (2,8%)	4 (3,4%)	34 (22,5%)	41 (13%)

Tabelle 3.3.: Charakteristika der Werte auf den Schmerzskalen aufgegliedert nach Altersgruppen über den gesamten Zeitraum. Jeweils beschrieben sind Gesamtanzahl (n) sowie Prozentzahlen (bezogen auf die Gesamtzahl der Schmerzangaben der jeweiligen Altersgruppe). Dargestellt sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

3.1.3. Herzfrequenzvariabilität Parameter

In der Frequenzbandanalyse liegen Werte für das LF- und für das HF-Band sowie die berechnete LF/HF Ratio vor. Diese liegt hier bei einem arithmetischen Mittel von 5,7 (SD 8,6) und ist somit weit gestreut.

Für die UsEn liegt ein Mittelwert von 48% vor (SD 14), vergleiche Tabelle 3.4.

Parameter	Altersgruppe			Kumuliert
	1-3J.	4-7J.	8-16J.	
HF _[ms²/Hz] M (SD)	440 (1150)	563 (946)	358 (628)	442 (894)
LF _[ms²/Hz] M (SD)	396 (590)	567 (689)	799 (1321)	616 (997)
LF/HF _{M (SD)}	5,8 (6,9)	7,1 (13,3)	4,8 (4,9)	5,7 (8,6)
UsEn _{[%] M (SD)}	47 (14)	51 (15)	48 (14)	48 (14)

Tabelle 3.4.: Charakteristika der HRV Parameter. Dargestellt sind Low Frequency (LF), High Frequency (HF), LF/HF Ratio sowie die Ultra Short Entropy (UsEn), jeweils Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

3.1.4. Hämodynamische Parameter und Atemfrequenz

Die Daten der hämodynamischen und respirativen Parameter sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst. Insgesamt liegen die Werte im Rahmen der alterstypischen Richtwerte und Tendenzen [Koletzko(2007)].

Parameter	Altersgruppe			
	1-3J.	4-7J.	8-16J.	Kumuliert
HR $_{[\text{min}^{-1}] \text{ M (SD)}}$	115 (24)	101 (21)	92 (20)	100 (24)
AF $_{[\text{min}^{-1}] \text{ M (SD)}}$	20 (5)	18 (6)	16 (6)	17 (6)
MAD $_{[\text{mmHg}] \text{ M (SD)}}$	72 (16)	82 (18)	93 (13)	84 (18)

Tabelle 3.5.: Charakteristika der hämodynamischen Parameter [Herzfrequenz (HR) und Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAD)] und Atemfrequenz (AF) für die drei Altersgruppen über den gesamten Zeitraum. Angegeben sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

Herz- und Atemfrequenz sind mit zunehmendem Alter ab-, der Mittlere Arterielle Blutdruck zunehmend.

3.2. Vergleichende Statistik

3.2.1. Vergleich des Spektrums der Schmerzskalen vs. der klinischen Parameter

Eine Differenzierung aller elf möglichen Schmerzangaben führt zu weit gestreuten Ergebnissen. Exemplarisch sei die Korrelationsverteilung der subjektiven Schmerzangaben gegenüber der Herzfrequenz, als hämodynamischem Parameter, für die Altersgruppen 1-3 Jahre, 4-7 Jahre sowie 8-16 Jahre in den Abbildungen 3.1 dargestellt. Auf der x-Achse sind die erhobenen Schmerzintensitäten übertragen in die NRS aufgetragen. Die Ausgleichsgerade kennzeichnet die Funktion $f(x) = m \cdot x + n$ und präsentiert somit den erhobenen Trend. Visualisiert sei auch die generelle Verteilung der Datenpunkte innerhalb des Spektrums der NRS mit einer starken Gewichtung zu den niedrigen Schmerzintensitäten.

Darüber hinaus finden sich in Abbildung 3.2 Korrelationsverteilungen der subjektiven Schmerzskalen gegenüber der UsEn, beispielhaft für die HRV Parameter. Abermals sind die Altersgruppen 1-3 Jahre, 4-7 Jahre, sowie 8-16 Jahre dargestellt. Die Hypothese besagt, dass es bei zunehmender Schmerzintensität zu einer Abnahme der UsEn kommt. Dies ist sowohl in der Altersgruppe der 1-3-jährigen, als auch in der Altersgruppe der 4-7-jährigen zu verzeichnen. Zu beachten sind jedoch, besonders in der jüngsten Patientengruppe, die insgesamt geringe Anzahl an Datenpunkten, sowie die breite Streuung der Daten.

3.2.2. Paarweiser Vergleich bei Gliederung in vier Schmerzquantitäten vs. klinischer Parametern

Bei einer Gegenüberstellung von vier Schmerzintervallen (kein Schmerz (0), geringer Schmerz (1-3), moderater Schmerz (4-5) und starker Schmerz (6-10)) gegenüber den klinischen Parametern (vergleiche Tabelle 3.6.) zeigen sich über das gesamte Patientenkollektiv lediglich bei der Herzfrequenz signifikante ($p \leq 0,05$) Differenzen in der direkten Gegenüberstellung zwischen geringem und starkem Schmerz ($[96 \text{ min}^{-1}]$ vs. $[106 \text{ min}^{-1}]$). Alle weiteren denkbaren Kombinationen zeigen keine Signifikanz in der Differenzierung.

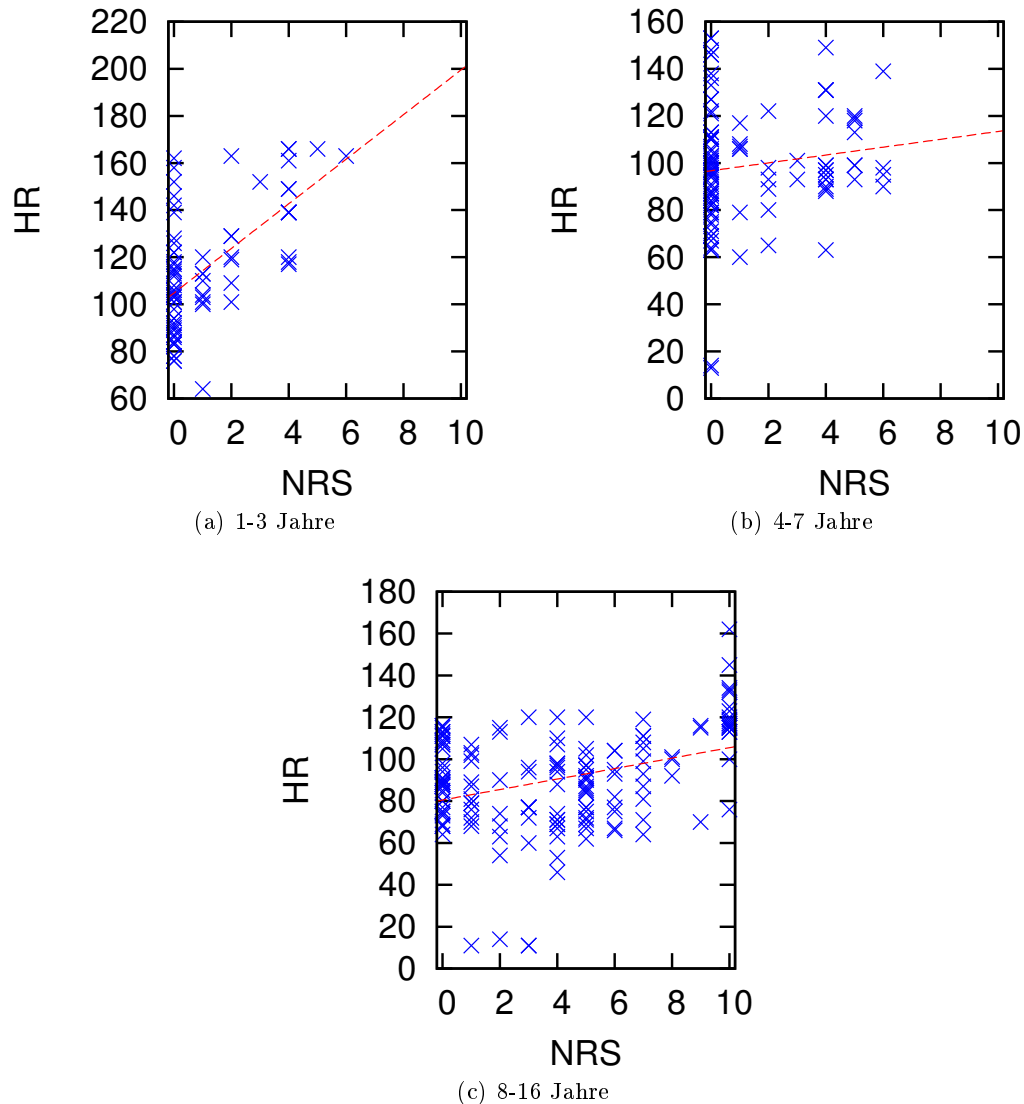


Abbildung 3.1.: Korrelationsverteilungen für die Herzfrequenz (HR) aufgetragen gegenüber dem Wert auf der Schmerzskala für die Altersgruppenanalyse. Blaue Kreuze einzelne Datenpunkte, rote Linie Ausgleichsgerade.

In der Altersgruppenanalyse finden sich für die 1-3-jährigen nur einige signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede: Die LF/HF betreffend zwischen keinem (M 3,0) vs. geringem (M 8,6) Schmerz. Die Mittelwertdifferenz (MD) beträgt hier 5,6, dies ist zu $p \leq 0,01$ signifikant (Standardfehler (SF) 1,6; Konfidenzintervall (KI) 1,3/10).

Die UsEn ist signifikant different zwischen keinem (M 50%) und moderatem (40%) Schmerz (MD 10%; $p \leq 0,05$; SF 4%; KI 0/20%).

Die Herzfrequenz differenziert keinem (M 110 min^{-1}) gegenüber starkem (M 149 min^{-1}) Schmerz bei einer MD von 39 min^{-1} zu $p \leq 0,05$ (SF 13 min^{-1} ; KI $2/76 \text{ min}^{-1}$).

Die Atemfrequenz ist zu $p \leq 0,05$ bei moderatem (M 15 min^{-1}) gegenüber starkem (M 39 min^{-1})

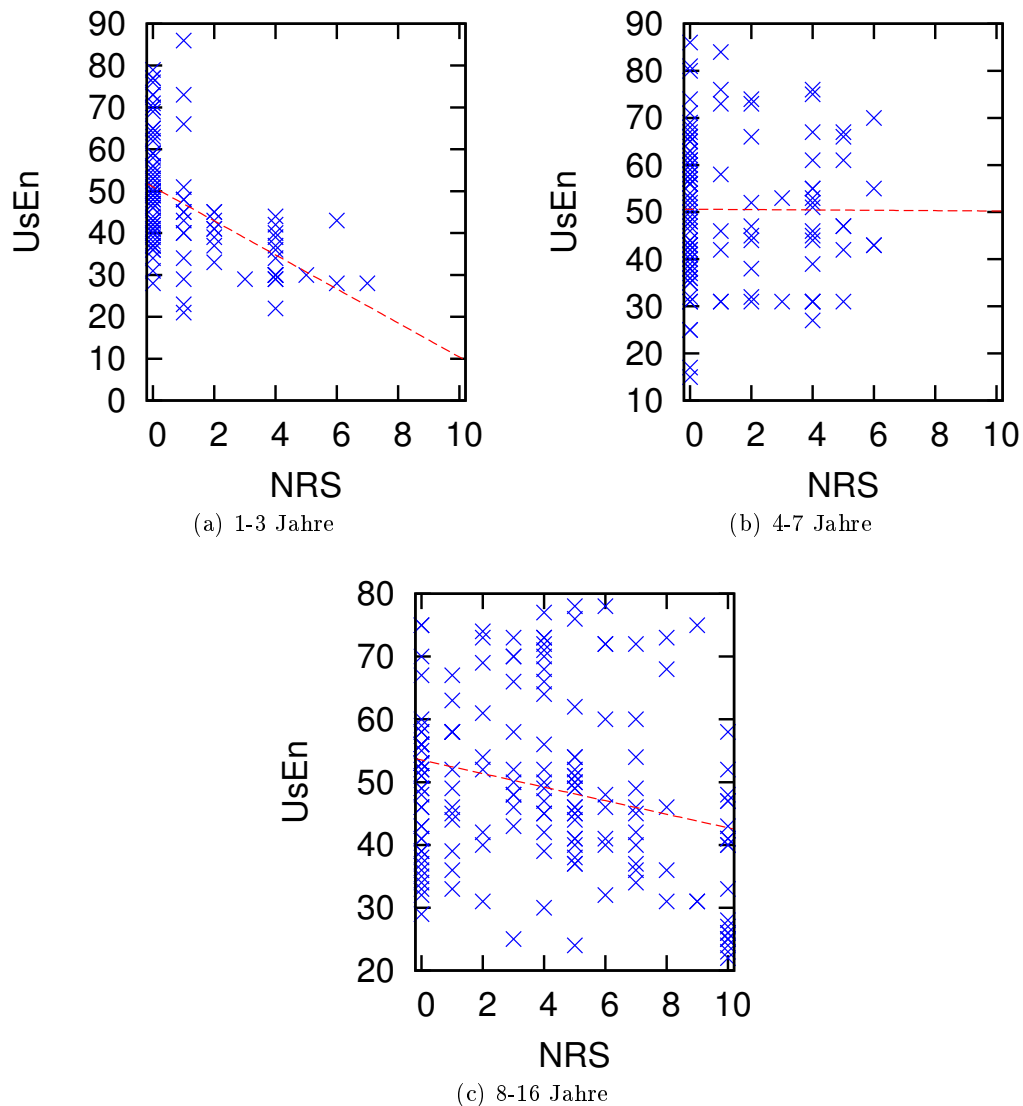


Abbildung 3.2.: Korrelationsverteilungen für die Ultra Short entropy (UsEn) aufgetragen gegenüber dem Wert auf der Schmerzskala für die Altersgruppenanalyse. Blaue Kreuze: Einzelne Datenpunkte, rote Linie: Ausgleichsgerade.

Schmerz verschieden (SF 4 min^{-1} ; KI $1/24 \text{ min}^{-1}$). Den Mittleren Arteriellen Blutdruck betreffend zeigt sich in keiner Gegenüberstellung ein signifikanter Befund.

Bei den 4-7-jährigen ist keiner der Werte im Vergleich von vier Schmerzquantitäten im signifikanten Bereich.

In der Altersgruppe der 8-16-jährigen ist in der Gegenüberstellung von vier Schmerzqualitäten die UsEn zwischen keinem (M 52%) und starkem (M 46%; SF 2; KI 1/12%) sowie zwischen geringem (M 51%) und starkem (M 46%; SF 2%; KI 0/11%) Schmerz signifikant ($p \leq 0,05$) different.

Die LF/HF ist bei geringem (M 2,4) gegenüber starkem (M 6,0) Schmerz zu $p \leq 0,01$ (SF 1,1; KI 0,6/6,7) verschieden.

Die Herzfrequenz betrachtend gibt es bei geringem ($M\ 85\ \text{min}^{-1}$) gegenüber starkem ($M\ 95\ \text{min}^{-1}$) Schmerz signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede (SF $4\ \text{min}^{-1}$; KI $1/20\ \text{min}^{-1}$). Die Atemfrequenz und der Mittlere Arterielle Blutdruck ließen in dieser Altersgruppe keinen signifikanten Befund erkennen (vergleiche Tabelle 3.6).

Altersgruppe	Parameter	Schmerzintervall (M) vs. (M)	MD	SF [KI]
1-3 Jahre	HR [min^{-1}]	kein (110) vs. stark (149)	39**	13 [2 76]
	AF [min^{-1}]	moderat (15) vs. stark (28)	13**	4 [1 24]
	LF/HF	kein (3,0) vs. gering (8,6)	5,6*	1,6 [1,3 10,0]
	UsEn [%]	kein (50) vs. moderat (40)	10**	4 [0 20]
4-7 Jahre	keine signifikanten Kombinationen			
8-16 Jahre	HR [min^{-1}]	gering (85) vs. stark (95)	10**	4 [1 20]
	LF/HF	gering (2,4) vs. stark (6,0)	3,6*	1,1 [0,6 6,7]
	UsEn [%]	kein (52) vs. stark (46)	6**	2 [1 12]
	UsEn [%]	gering (51) vs. stark (46)	5**	2 [0 11]
Gesamt	HR (min^{-1})	gering (96) vs. stark (106)	10**	

Tabelle 3.6.: Paarweiser Vergleich zwischen allen untersuchten Parameter [Herzfrequenz (HR), Atemfrequenz (AF), Low Frequency/ High Frequency Ratio (LF/HF) und Ultra Short Entropy (UsEn)] gegenüber Schmerzintensitäten gegliedert nach Altersgruppen. 0 (kein Schmerz), 1-3 (geringer Schmerz), 4-5 (moderater Schmerz) und 6-10 (starker Schmerz). Dargestellt sind Mittelwert (M), Mittelwertdifferenz (MD), Standardfehler (SF) und Konfidenzintervall (KI). Signifikanzen: * = $p \leq 0,01$, ** = $p \leq 0,05$. Aufgeführt sind lediglich signifikante Vergleiche.

Betont sei an dieser Stelle, dass innerhalb dieser Analyse auch ein paarweiser Vergleich zwischen keinem (NRS 0) und stärkstem (NRS 6-10) Schmerz durchgeführt wurde. Auch hier ergaben sich nur die oben aufgeführten signifikanten Datenpaare. Exemplarisch soll hier der komplette Vergleich zwischen den beiden Extremen der Schmerzintensitäten für die Altersgruppe der 1-3-jährigen dargestellt werden (vergleiche Tabelle 3.7). Für eine Darstellung des MAD konnten nicht ausreichend Datenpaare gesammelt werden.

Altersgruppe	Parameter	MD	SF [KI]
1-3 Jahre	HR	39**	13 [2/76]
	AF	8	4 [4/19]
	LFHF	2.1	3.9 [-8.4/12.5]
	UsEn	-10	7 [-29/8]

Tabelle 3.7.: Gegenüberstellung der Schmerzdifferenzierung von 0 (kein) gegenüber 6-10 (stärkster) Schmerz für die untersuchten Parameter [Herzfrequenz (HR), Atemfrequenz (AF), Low Frequency/ High Frequency Ratio (LF/HF) und Ultra Short Entropy (UsEn)]. Dargestellt sind Mittelwertdifferenz (MD), Standardfehler (SF) und Konfidenzintervall (KI). Signifikanz: ** = $p \leq 0,05$.

3.2.3. Werte der dichotom analysierten Schmerzskalen vs. klinischer Parameter

3.2.3.1. Werte der dichotom analysierten Schmerzskalen vs. Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Der Quotient aus LF/HF zeigt über das gesamte Patientenkollektiv einen zunehmenden Trend bei moderatem (M 4,3; SF 0,4; KI 3,5/5,2) und starkem Schmerz (M 5,1; SF 0,7, KI 3,7/6,5). Dieser differenziert jedoch nicht signifikant zwischen den gegenübergestellten Schmerzintensitäten (vgl. Tabelle 3.8).

Patientengruppe	Parameter	Geringerer Schmerz	Stärkerer Schmerz
		(0-3)	(4-10)
1-3 Jahre	LF/HF _M [SF (KI)]	4,5 [0,8 (3,0/6,1)]	5,4 [1,8 (1,9/9,0)]
	UsEn [%] _M [SF (KI)]	48 [2 (45/52)]	41 [3 (35/48)]*
4-7 Jahre	LF/HF _M [SF (KI)]	4,7 [0,9 (3,0/6,5)]	4,5 [1,5 (1,5/7,4)]
	UsEn [%] _M [SF (KI)]	51 [2 (47/55)]	53 [3 (48/58)]
8-16 Jahre	LF/HF _M [SF (KI)]	3,5 [0,7 (2,2/4,9)]	5,5 [0,8 (3,9/7,1)]**
	UsEn [%] _M [SF (KI)]	52 [2 (48/55)]	48 [2 (44/52)]**
Kumuliert	LF/HF _M [SF (KI)]	4,3 [0,4 (3,5/5,2)]	5,1 [0,7 (3,7/6,5)]
	UsEn [%] _M [SF (KI)]	50 [1 (48/52)]	48 [1 (45/48)]

Tabelle 3.8.: HRV Parameter [Low Frequency/High Frequency Ratio (LF/HF) und Ultra Short Entropy (UsEn)] gegenüber den Schmerzintensitäten gegliedert nach Altersgruppen. Dargestellt sind jeweils Mittelwert (M), Standardfehler (SF) und Konfidenzintervall (KI). Signifikanzen: * = $p \leq 0,01$, ** = $p \leq 0,05$, alle anderen Werte unterscheiden nicht signifikant zwischen den Schmerzintensitäten.

Aufgegliedert in die drei benannten Patientengruppen zeigt sich in der jüngsten und ältesten Altersgruppe ebenfalls ein steigender Trend in der LF/HF Ratio bei stärkeren Schmerzen. Lediglich in

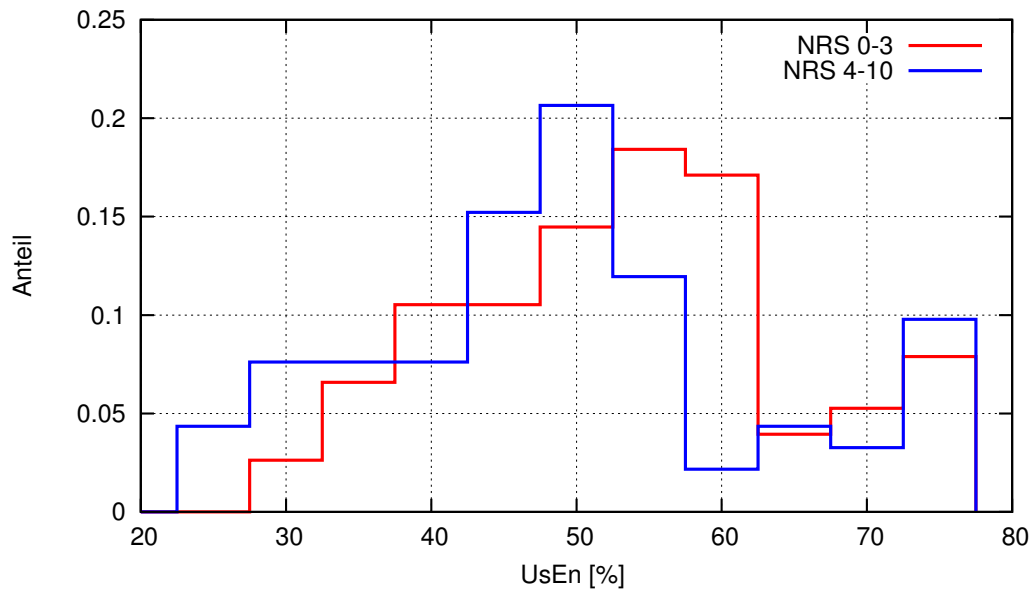


Abbildung 3.3.: Histogramm der Werte der Ultra Short Entropy (UsEn) (x-Achse) gegenüber ihrem Anteil (y-Achse) bei der Altersgruppe der 8-16-jährigen. Jeweils geringere (NRS 0-3) gegenüber stärkerer Schmerzintensitäten (NRS 4-10).

der Altersgruppe der 8-16-jährigen präsentiert sich jedoch eine signifikante ($p \leq 0,05$) Unterscheidung (geringerer Schmerz M 3,5; SF 0,7; KI 2,2/4,9 vs. stärkerer Schmerz M 5,5; SF 0,8; KI 3,9/7,1).

Die Ultra Short Entropie zeigt ebenfalls über das Gesamtkollektiv den hypothetisch vorausgesehenen Trend. In diesem Fall sind bei Schmerzzunahme niedrigere UsEn Werte (geringerer Schmerz M 50%; SF 1%; KI 48/52% vs. stärkerer Schmerz 48%; SF 1%; KI 45/48%) zu verzeichnen. Sie sind jedoch nicht signifikant divergent.

Die einzelnen Patientengruppen betrachtend ist der abnehmende Trend in der jüngsten und ältesten Altersgruppe zu verzeichnen. Indes sind die UsEn Werte in der Altersgruppe 1-3 Jahre zu $p \leq 0,01$ (geringerer Schmerz: M 48%; SF 2%; KI 45/52% vs. stärkerer Schmerz: M 41%; SF 3%; KI 35/48%) und bei den 8-16-jährigen zu $p \leq 0,05$ (geringerer Schmerz: M 52%; SF 2%, KI 48/55% vs. stärkerer Schmerz: M 48%; SF 2%; KI 44/52%) signifikant verschieden.

Zur Veranschaulichung ist die UsEn aus der Altersgruppe der 8-16-jährigen exemplarisch in einem Histogramm (Abbildung 3.3) dargestellt. In rot sind dabei die Datenpunkte mit einem Schmerzniveau von 0-3, in blau die mit einem Schmerzniveau von 4-10 veranschaulicht. Die unterschiedliche Anzahl der Datenpunkte wurde für die Abbildung normiert.

3.2.3.2. Werte der Schmerzskalen vs. hämodynamischer Parameter und Atemfrequenz

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei einem Vergleich der Werte der Schmerzskalen mit den erhobenen hämodynamischen Parametern und der Atemfrequenz. Keines der erwogenen Instrumente zur Quantifizierung von Schmerz zeigt über das gesamte Patientenkollektiv signifikante Unterschiede bei einem Vergleich von keinem/mildem (0-3) und moderatem/starken (4-10) Schmerz. Es stellt sich ein steigender Trend bei der Herzfrequenz (M 99 min^{-1} ; SF 2 min^{-1} ; KI $95/103 \text{ min}^{-1}$ vs. M 103 min^{-1} , SF 3 min^{-1} ; KI $98/108 \text{ min}^{-1}$) sowie dem Mittleren Arteriellen Blutdruck (M 81 mmHg ; SF 2 mmHg ; KI

Altersgruppe	Parameter	Geringerer Schmerz	Stärkerer Schmerz
		(0-3)	(4-10)
1-3 Jahre	MAD [mmHg] _M [SF (KI)]	71 [3 (66/76)]	71 [3 (65/78)]
	HR [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	110 [3,6 (103/118)]	128 [6,1 (115/149)]*
	AF [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	20 [1 (18/22)]	17 [2 (13/21)]
4-7 Jahre	MAD [mmHg] _M [SF (KI)]	82 [2 (77/87)]	81 [4 (74/88)]
	HR [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	100 [3 (93/106)]	102 [4 (94/110)]
	AF [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	18 [1 (16/20)]	19 [1 (16/22)]
8-16 Jahre	MAD [mmHg] _M [SF (KI)]	89 [2 (86/93)]	94 [2 (90/99)]**
	HR [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	88 [3 (83/93)]	91 [3 (85/98)]
	AF [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	15 [1 (14/17)]	16 [1 (14/18)]
Kumuliert	MAD [mmHg] _M [SF (KI)]	81 [2 (78/84)]	84 [2 (80/88)]
	HR [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	99 [2 (95/103)]	103 [3 (98/108)]
	AF [min ⁻¹] _M [SF (KI)]	18 [1 (17/19)]	18 [1 (16/19)]

Tabelle 3.9.: Hämodynamische Parameter [Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HR)] und Atemfrequenz (AF) gegenüber den Schmerzintensitäten gegliedert nach Altersgruppen. Dargestellt sind Mittelwert (M), Standardfehler (SF) und Konfidenzintervall (KI). Signifikanzen: * = $p \leq 0,01$, ** = $p \leq 0,05$. Alle anderen Werte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Schmerzintensitäten.

78/84mmHg vs. M 84 mmHg; SF 2mmHg; KI 80/88mmHg) dar (vgl. Tabelle 3.9).

Die einzelnen Altersgruppen betrachtend zeigt die AF keine signifikante Alternanzen. Der MAD differenziert signifikant zwischen den zwei angesprochenen Schmerzintensitäten in der Altersgruppe der 8-16-jährigen ($p \leq 0,05$, M 89 mmHg; SF 2 mmHg; KI 86/93 mmHg vs. 94 mmHg; SF 2 mmHg; KI 90/99mmHg). Die HR divergiert signifikant ($p \leq 0,01$; M 110 min⁻¹; SF 3,5 min⁻¹; KI 103/118 min⁻¹ vs. 128 min⁻¹; SF 6,1 min⁻¹; KI 115/140 min⁻¹) bei den 1-3 Jahre alten Kindern. Dies ist exemplarisch in dem Histogramm Abbildung 3.4 dargestellt. In rot sind dabei die Datenpunkte mit einem Schmerzniveau von 0-3, in blau die mit einem Schmerzniveau von 4-10 veranschaulicht. Die unterschiedliche Anzahl der Datenpunkte wurde für die Abbildung normiert.

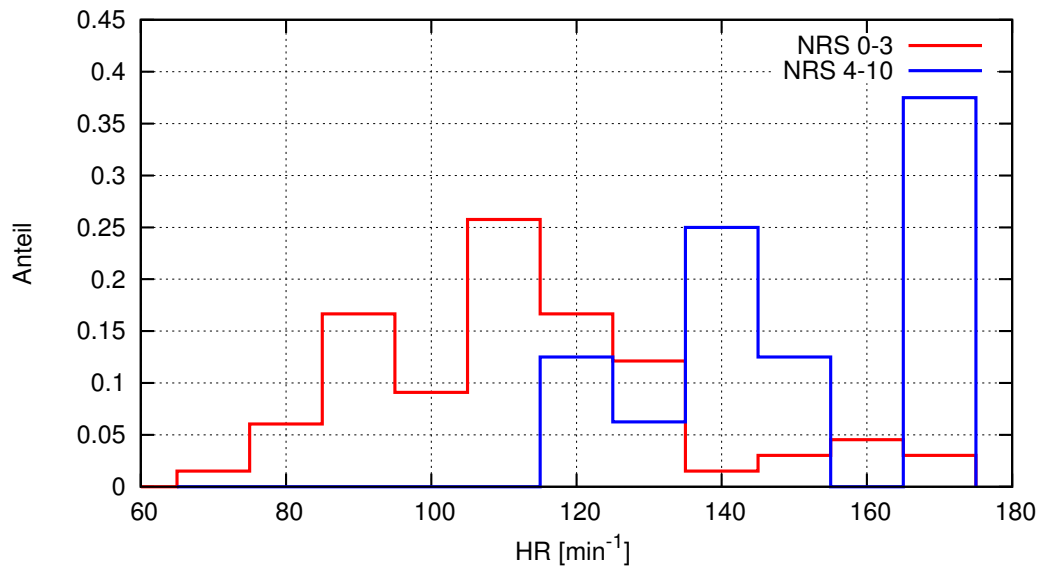


Abbildung 3.4.: Histogramm der Werte der Herzfrequenz (HR) (x-Achse) gegenüber ihrem Anteil (y-Achse) bei der Altersgruppe der 1-3-jährigen. Jeweils geringere (0-3) gegen stärkerer Schmerzintensitäten (4-10), transkribiert auf Werte der Numerischen Rating Skala (NRS).

3.2.3.3. Kombinierte Sensitivität und Spezifität zu den dichotomisierten Schmerzintensitäten

Die bestmögliche kombinierte Sensitivität und Spezifität ist dargestellt in ROCs (vergleiche Abschnitt 2.4). Dabei finden sich auf der x-Achse die diagnostische Sensitivität (die richtig positiven Voraussagen) für moderate/starke Schmerzen. Auf der y-Achse stellt sich 1- diagnostische Spezifität (also richtig negative Voraussagen) dar. In Abbildung 3.5 finden sich ROCs für HR, LF/HF Ratio, sowie MAD, jeweils über alle Altersgruppen kumuliert. Die beste Diskriminanz ergab sich bei einer Unterscheidung von 0-3 gegenüber 4-10 übertragen auf die subjektiven Schmerzskaalen.

Hervorzuhebende Ergebnisse zeigten sich hier in der Altersgruppe der 1-3-jährigen. Die AUC für UsEn entsprach 0.872 (SF 0.037; KI 0.799/0.945). Siehe Abbildung 3.6(a). Die AUC für die LF/HF hingegen betrug 0.661 (SF 0.064, KI 0.534/0.787, vergleiche Abbildung 3.6(b)). Die AUC für die HR zeigte 0.904 (SF 0.034, KI 0.837/0.971) (vergleiche Abbildung 3.6(c)). Zu beachten ist jedoch die nur geringe Anzahl an Datenpaaren in dieser Altersgruppe, bei insgesamt lediglich 107 Datenpunkten (vergleiche Tabelle 3.1). Außerdem ist die Verteilung der Daten besonders in dieser Altersgruppe ungleich gewichtet. So klagten lediglich 16,8% der Patienten über moderaten oder starken Schmerz (vergleiche Tabelle 3.3).

Die AUCs der anderen klinischen Parameter in dieser Altersgruppe, sowie die AUCs der anderen Altersgruppen, waren stets unter 0,6.

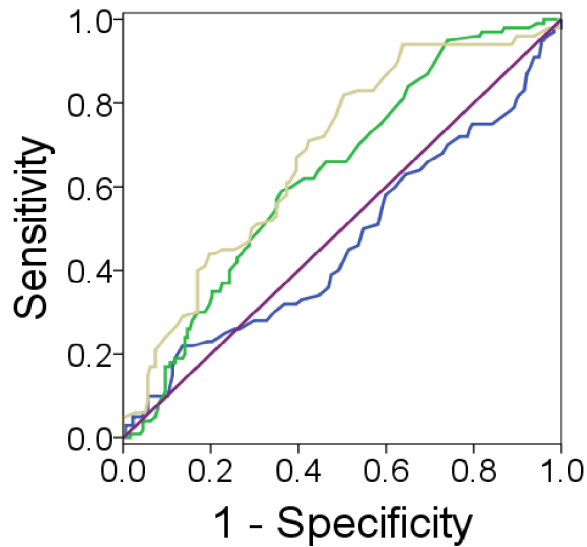


Abbildung 3.5.: Receiver Operating Curves für die Herzfrequenz (HR) (blaue Linie), Low Frequency /High Frequency Ratio (LF/HF) (grüne Kurve) und Mittleren Arteriellen Blutdruck (MAD) (graue Kurve). Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität der Parameter bei der Diskriminierung moderater/starker Schmerz (4-10) gegenüber keinem/geringem Schmerzen (0-3), über alle Altersgruppen kumuliert. Ein Kurvenverlauf nahe der Referenzlinie (lila) entspricht der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Münzwurfs (50:50 Chance).

3.2.4. Intraindividuelle Veränderungen

Abschließend wurden intraindividuelle Veränderungen betrachtet (vergleiche Abschnitt 2.4.2.). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.10 dargestellt. Die klinischen Parameter suggerieren in weniger als 10% eine Schmerzzu- oder abnahme, wenn die NRS gegenteiliges besagt. Der Anteil an konformen Entwicklungen beträgt in allen Patientengruppen über 38%, wobei besonders der MAD häufig den konformen Trend voraussagt: In allen Altersgruppen zu über 57% korrekt. In der Altersgruppe der 1-3-jährigen ist sie zu 82,1% korrekt.

Die HRV Parameter betrachtend ist die Trendbeobachtung in den beiden jüngeren Altersgruppen selten gegenteilig. Die UsEn soll jedoch hypothetisch einen gegenteiligen Trend zu den Schmerzskaalen angeben, was nur in wenigen Fällen (über alle Altersgruppen 3,3%) zu verzeichnen war. Der häufigste Fall war auch in der Betrachtung dieses Parameters ein konformer Trend, überwiegend weil die Veränderungen sowohl auf der NRS wie auch in der UsEn nicht als relevant bewertet wurden.

In der Analyse der intraindividuellen Veränderungen ist hervorzuheben, dass besonders der Anteil an gegenteiligen Trendveränderungen in allen Altersgruppen äußerst gering war.

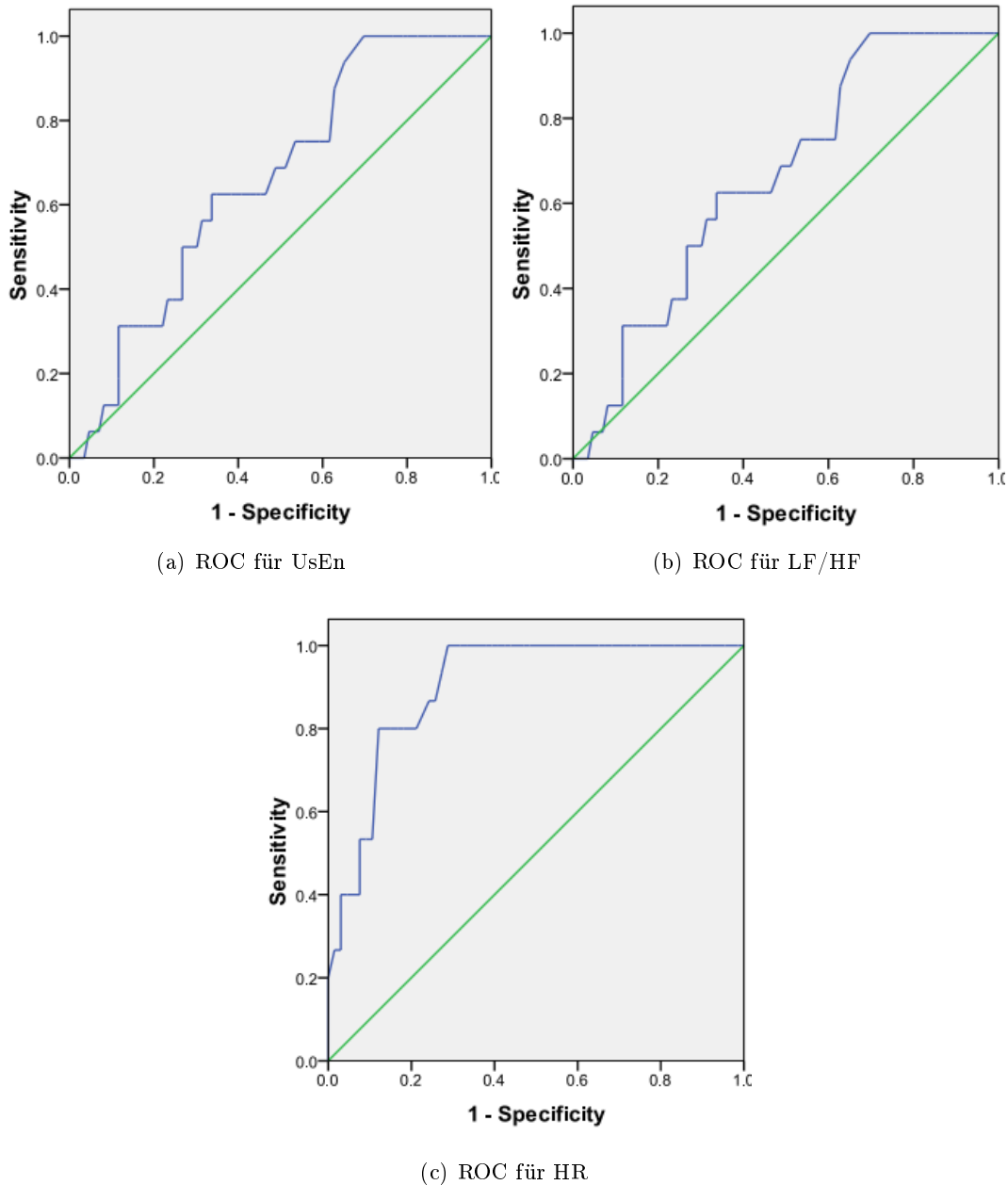


Abbildung 3.6.: Receiving Operating Curves für die Ultra Short Entropy (UsEn), die Low Frequency /High Frequency Ratio (LF/HF) und die Herzfrequenz (HR) für die Altersgruppe der 1-3-jährigen. Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität der Parameter bei der Diskriminierung moderater/starker Schmerz (4-10) gegenüber keinem/geringem Schmerzen (0-3). Ein Kurvenverlauf nahe der Referenzlinie (grün) entspricht der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Münzwurfs (50:50 Chance).

Da insgesamt eine geringe Anzahl an Patienten mit mäßigen und starken Schmerzen vorliegt, wurde darüber hinaus eine Trendanalyse durchgeführt, die lediglich die Patienten einschließt die zumindest einmalig Schmerzintensitäten von ≥ 4 hatten (vergleiche Tabelle 3.11). Die Bezeichnungen konformer

Patientengruppe	Parameter	Trend		
		Konform	Falsch	Gegenteilig
1-3 Jahre	HR	23 (56,1%)	17 (41,5%)	1 (2,5%)
	AF	7 (38,9%)	10 (55,6%)	1 (5,6%)
	MAD	32 (82,1%)	7 (17,9%)	0 (0%)
	UsEn	29 (50%)	26 (44,8%)	3 (5,2%)
	LH/HF	21 (42%)	29 (58%)	0 (0%)
4-7 Jahre	HR	31 (45,6%)	33 (48,5%)	4 (5,9%)
	AF	33 (58,9%)	20 (35,7%)	3 (5,4%)
	MAD	33 (57,9%)	21 (36,8%)	3 (5,3%)
	UsEn	31 (45,6%)	36 (52,9%)	1 (1,5%)
	LF/HF	26 (44,1%)	31 (52,5%)	2 (3,4%)
8-16 Jahre	HR	54 (44,6%)	57 (47,1%)	10 (8,3%)
	AF	41 (39,4%)	55 (52,9%)	8 (7,7%)
	MAD	62 (59,6%)	40 (38,5%)	2 (1,9%)
	UsEn	68 (58,1%)	41 (35%)	8 (6,8%)
	LF/HF	48 (47,5%)	47 (46,5%)	6 (5,9%)
Kumuliert	HR	108 (47%)	107 (46,5%)	15 (6,5%)
	AF	81 (45,5%)	85 (47,8%)	13 (7,3%)
	MAD	137 (65,2%)	68 (32,4%)	5 (2,4%)
	UsEn	128 (53,6%)	103 (43,1%)	8 (3,3%)
	LF/HF	95 (45,5%)	107 (51,2%)	7 (3,3%)

Tabelle 3.10.: Intraindividuelle Veränderungen im Vergleich zur Schmerzintensität. Angegeben sind die Anzahl (n) der berücksichtigten Datenpaare sowie der Anteil (in %) mit dem jeweiligen Trend an den Datenpaaren mit diesem Parameter [Herzfrequenz (HR), Atemfrequenz (AF), Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAD), Low Frequency/ High Frequency Ratio (LF/HF) und Ultra Short Entropy (UsEn)].

Trend, falscher Trend und gegenteiliger Trend werden dabei wie in Tabelle 3.10 verwendet. Die Ergebnisse sind insgesamt gesehen ähnlich. Der MAD zeigt über alle Altersgruppen, besonders jedoch in der Gruppe der 8-16-jährigen, nur äußerst selten einen falschen Trend (3,6% und 1,3%).

In der Altersgruppe der 1-3-jährigen sind bei HR, MAD und LF/HF keine gegenteiligen Trends sichtbar (bei insgesamt jedoch geringer Anzahl an Datenpaaren).

Für die UsEn ist abermals zu beachten, dass hypothetisch bei Schmerzveränderung ein gegenteiliger Trend vorliegen sollte. Diese Trendentwicklung war jedoch in allen Altersgruppen äußerst selten.

Altersgruppe	Parameter	Trend		
		Konform	Falsch	Gegenteilig
1-3 Jahre	HR	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0 (0%)
	AF	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
	MAD	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
	UsEn	8 (57,1%)	6 (42,8%)	0 (0%)
	LF/HF	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0 (0%)
4-7 Jahre	HR	11 (34,4%)	17 (53,1%)	4 (12,5%)
	AF	10 (37,1%)	15 (55,6%)	2 (7,4%)
	MAD	11 (37,9%)	15 (51,7%)	3 (10,3%)
	UsEn	13 (38,2%)	20 (58,8%)	1 (2,9%)
	LF/HF	14 (45,2%)	16 (51,6%)	1 (3,2%)
8-16 Jahre	HR	38 (40%)	48 (50,5%)	9 (9,5%)
	AF	28 (35,4%)	43 (54,4%)	8 (10,1%)
	MAD	47 (59,5%)	31 (39,2%)	1 (1,3%)
	UsEn	53 (63,1%)	25 (29,8%)	6 (7,1%)
	LF/HF	34 (45,9%)	34 (45,9%)	6 (8,1%)
Kumuliert	HR	55 (40,4%)	68 (50%)	13 (9,6%)
	AF	39 (35,1%)	61 (55%)	11 (9,9%)
	MAD	61 (54,5%)	47 (42%)	4 (3,6%)
	UsEn	74 (56,1%)	51 (38,6%)	7 (5,5%)
	LF/HF	49 (41,9%)	61 (52,1%)	7 (5,9%)

Tabelle 3.11.: Intraindividuelle Veränderungen, nur Patienten mit mindestens einer Schmerzangabe über 4 berücksichtigend. Angegeben sind die Anzahl (n) der berücksichtigten Datenpaare sowie der Anteil (in %) mit dem jeweiligen Trend an den Datenpaaren mit diesem Parameter [Herzfrequenz (HR), Atemfrequenz (AF), Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAD), Low Frequency/ High Frequency Ratio (LF/HF) und Ultra Short Entropy (UsEn)].

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Bedeutung der eigenen Ergebnisse

In dieser Studie wurden hämodynamische Messmethoden, Atemfrequenz und Parameter der HRV als Indikatoren einer sympathogenen Aktivierung dahingehend untersucht, ob sie in der Lage sind postoperativen Schmerz bei Kindern im Alter von 1-16 Jahren zu erfassen. Im Gegensatz zur allgemein verbreiteten Annahme [Guignard(2006)] zeigten unsere Ergebnisse keine signifikante Korrelation der Indices mit altersadaptierten Schmerzskaleten.

Dichotom diskriminierend zeigten die gemessenen Parametern über das gesamte Patientenkollektiv überwiegend den hypothetisch vorhergesagten Trend: Höhere LF/HF, HR, höherer MAD und niedrigere UsEn bei Schmerzzunahme. Diese Trends differenzieren jedoch nicht signifikant und sind klinisch nicht relevant (bspw. HR 103 min^{-1} vs. 99 min^{-1}). Die Untergruppen betrachtend wurde bei den 4-7-jährigen ebenfalls keine signifikante Divergenz beobachtet. Bei der Gruppe der 8-16-jährigen führte stärkerer Schmerz zu signifikant höherem MAD und LF/HF, sowie zu niedrigerer UsEn, jedoch ebenfalls mit nur marginalen Unterschieden, bspw. MAD 94 mmHg vs. 90 mmHg . Auch in der Gruppe der 1-3-jährigen konnte eine signifikant erniedrigte UsEn beobachtet werden. Zusätzlich zeigte sich eine höhere HR mit $P \leq 0,01$ und vermeintlicher klinischer Relevanz (128 min^{-1} vs. 111 min^{-1}). Jedoch variieren die Referenzangaben von HR, MAD und AF bereits innerhalb der Altersgruppe stark. So wird beispielsweise die Herzfrequenz (in Ruhe, Wachzustand) für Kinder im Alter von 3 Monaten bis 2 Jahren mit $80\text{-}150 \text{ min}^{-1}$, für 3-10-jährige hingegen mit $70\text{-}110 \text{ min}^{-1}$ angegeben [Rosenecker und Schmidt(2008)]. Der erhöhte Wert bei stärkeren Schmerzen wäre somit für die bis zu 2-jährigen Kinder noch normwertig, für die 3-jährigen dagegen bereits erhöht.

Folglich erscheint die Nutzung von physiologischen Parametern als Alternative zu den subjektiven Schmerzskaleten in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse als nicht sinnvoll. Die klinische Praxis diese anzuwenden wird durch die erhobenen Daten nicht gestützt.

Im Allgemeinen werden Schmerzskaleten im klinischen Alltag indes nicht für einen Vergleich zwischen Patienten genutzt, sondern die individuelle Tendenz analysiert [Von Baeyer(2009c)]. Gleichermäßen betrachtet der betreuende Arzt Veränderungen der hämodynamischen und respiratorischen Parameter im Verlauf, und nicht isoliert die Richtwerte der Altersgruppen. In der intraindividuellen Analyse dieser Arbeit zeigt sich, dass bei Schmerzzunahme HR, MAD, AF und LF/HF zunehmen, die UsEn hingegen abnimmt. Zu über 50% suggerierten HR, AF und LF/HF trotz Schmerzzunahme eine Stagnation oder sogar Abnahme des Schmerzniveaus oder umgekehrt. Der UsEn folgend steigt dieser Anteil sogar über 95%. Bei dem MAD liegt er bei einem Drittel der Patienten. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch die klinische Praxis intraoperativ den intraindividuellen Veränderungen zu vertrauen, nicht haltbar ist. Es ist vielmehr anzunehmen, dass bei Kindern eine signifikante Anzahl von Schmerzen ohne den Einsatz von subjektiven Schmerzskaleten unerkannt bleibt.

4.2. Diskussion im Zusammenhang

Aus den Studienergebnissen lassen sich einige wichtige Erkenntnisse ableiten, die letztlich einen Beitrag zur Verbesserung der Diagnostizierung und damit der Therapie von Schmerzen bei Kindern liefern können.

4.2.1. Diskussion des Schmerzegriffes

Ein zentrales Problem der suffizienten Analgesie ist die Frage, ob ein Kind Schmerzen hat oder aus anderen Gründen mit der vorhandenen Situation unzufrieden ist. Schmerz kann nicht allein auf neurophysiologische Abläufe und ihre Kontrolle reduziert werden. Er ist vielmehr ein multidimensionales Geschehen mit Einflüssen durch Angst, Wut, Furcht, Unwohlsein und anderem mentalen Stress, wie etwa dem Trennungsschmerz von der Begleitperson. Schmerz gilt vor allem als subjektive Empfindung. Besonders in der Pädiatrie spielen diese äußeren Faktoren eine große Rolle für das Wohlbefinden des Patienten. Es stellt sich daher die Frage, ob Schmerz überhaupt mit einer objektiven Methode, wie den hier untersuchten Parametern, quantifiziert werden kann. Dazu werden die untersuchten Parameter einer genaueren Prüfung unterzogen (vergleiche Abschnitte 1.1. und 1.2.2.). Die oben genannten Faktoren können jedoch ebenfalls Einfluss auf das Schmerzempfinden haben und sich somit, zumindest partiell, eventuell doch widerspiegeln.

4.2.2. Diskussion der hämodynamischen Parameter und der Atemfrequenz

Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz sind standardmäßig genutzte Parameter um Patienten zu monitoren [Storm(2002)]. Besonders wenn im klinischen Setting keine Kommunikation mit dem Patienten möglich ist, werden sie häufig als Schmerzindikatoren verwendet. Dieser Einsatz ist derweil kontrovers diskutiert [Guignard(2006), Finke et al.(1999), Ledowski et al.(2011)]. Einige Autoren bekräftigen die Zulässigkeit von hämodynamischen Parametern für ein Schmerzmonitoring [Katz und Melzack(1999)]. Zudem deuten objektivierbare Studien auf eine Korrelation bei Schmerzstimulation hin. Bei Neugeborenen wurde eine HR Steigerung beobachtet [Lindh et al.(1999)], wobei dies bei älteren Studienteilnehmern nicht zu demonstrieren war [Tousignant-Laflamme et al.(2005)]. Für die HR wurde keine Korrelation zur NRS detektiert [Ledowski et al.(2009)]. Auch für den MAD existieren zwiespältige Studienergebnisse. Einerseits konnte gezeigt werden, dass bei Reizung der Nozizeptoren der MAD ansteigt [Peckerman et al.(1991)]. Die subjektive Schmerz Wahrnehmung betrachtend konnte jedoch nur eine geringe [Ledowski et al.(2009)] bzw. keine [Logan et al.(2002)] Korrelation zur NRS festgestellt werden.

Dass einzelne physiologische Parameter Schmerzempfinden adäquat widerspiegeln können erscheint somit fragwürdig. Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein.

Diskutiert wird ebenfalls eine Kombination einiger Parameter zur Schmerzevaluation [Huiku et al.(2007)]. Dieser Ansatz wird in der Schmerzforschung vermehrt verfolgt. Jedes Studienergebnis muss sich jedoch an seiner klinischen Realisierbarkeit messen. Eine Multiparameteranalyse, die MAD, AF und HR einschließt, ist bei Neugeborenen und Säuglingen, einer Zielgruppe in der Instrumente zur Schmerzquantifizierung fehlen, oftmals schwierig umsetzbar. Es fehlen zudem diagnostische Qualitäten [Finke et al.(1999)]. Die Methode wird sowohl für die "klinische Praxis als auch zu Forschungszwecken ungeeignet" bezeichnet [Finke et al.(1999)]. Herausforderungen bei der Erfassung der physiologischen Parameter zeigten sich auch in dieser Studie, was sich in der unterschiedlichen Anzahl der Wertepaare

für die einzelnen Parameter widerspiegelt. Tachypnoe beispielsweise ist in der Pädiatrie, vermehrt noch im postoperativen Kontext, aufgrund von Bewegungsartefakten eine schwer evaluierbare Größe. Für die verwendete Methode der Impedanzveränderung über eine EKG Ableitung gilt dies ebenfalls. Diese Schwierigkeiten bei der Anwendung müssen ebenfalls als Ergebnis der Studie aufgefasst werden und reduzieren die Anwendbarkeit der untersuchten Parameter als Schmerzindikatoren in der Zukunft.

Außerdem haben physiologische Marker eine große interindividuelle Variabilität und werden stark beeinflusst von anderen Faktoren [Storm(2002), Esler(2000)]. HR, MAD und AF sind unter anderem abhängig von Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Trainingszustand. Auf die Herzfrequenz wirkt sich auch Krankheit aus [Tousignant-Laflamme et al.(2005)]. Es ist dabei äußerst diffizil Schmerzen als einzigen Modulator dieser Parameter zu werten, was ihren Einsatz als Schmerzindikatoren weiter erschwert.

4.2.3. Diskussion der Parameter der Herzfrequenzvariabilität

In dieser Studie wurde auch die HRV in Bezug zu postoperativen Schmerzen bei Kindern untersucht. Dabei wird konstatiert, dass das Verhältnis zwischen Schmerz und der HRV nicht eindimensional ist, und abhängig davon ist, ob der Schmerz akut oder chronisch ist [Cain et al.(2007)]. In der Literatur wird auch diskutiert, ob sie lediglich die Emotionalität des Patienten widerspiegelt [Appelhans und Luecken(2008)]. Insgesamt ist die Vergleichsliteratur in diesem Forschungsgebiet eingeschränkt. Angenommen wird, dass Schmerzen zu einer Sympathikusaktivierung führen, welche sich wiederum in der HRV widerspiegeln. Dem LF-Band wird dabei am ehesten ein sympathikotones Übergewicht zugeschrieben. Es scheint im Schmerzzustand bei Säuglingen [Oberlander et al.(1999)] sowie bei Erwachsenen [Terkelsen et al.(2005)] erhöht. Bei Neugeborenen jedoch kommt es zu einer Abnahme [Lindh et al.(1997)], was durch ein unreifes ANS in diesem Alter erklärt werden könnte. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das HF-Band, von dem angenommen wird, dass es am ehesten eine Vagusstimulation darstellt. Erneut zeigen sich in der Erwachsenenmedizin [Terkelsen et al.(2005)] und bei 8 Monate alten Kindern [Oberlander et al.(1999)] gleiche Tendenzen - das HF-Band bleibt konstant bei Schmerzstimuli. Im Neugeborenenalter nimmt es ab [Lindh et al.(1999)].

In der vorliegenden Studie wurde vor allem die LF/HF Ratio als Parameter der Frequenzbandanalyse untersucht. In der Literatur wird die Zuschreibung der LF/HF kontrovers diskutiert. Bereits 1986 wurde ihr ein Zustand erhöhter sympathischer Aktivität zugeordnet [Pagani et al.(1986)]. Oberlander zeigte für 8 Monate alte Säuglinge bei Schmerzstimuli einen Anstieg der LF/HF [Oberlander et al.(1999)]. Die Studienergebnisse zeigen für alle Altersgruppen einen Trend zu höherer LF/HF, welcher allerdings lediglich für die 8-16-jährigen signifikant ist.

Klinisch können diese Resultate jedoch keine Rolle spielen, da die Sensitivität/Spezifität für die Unterscheidung von geringem/starkem Schmerz zu limitiert ist. Interindividuell sind die Referenzwerte der LF/HF weit gefächert, was die Ergebnisse erklären könnte [Montano et al.(2009)]. Auch zeigt die oben erwähnte Spanne von Krankheiten, dass es schwierig ist, die HRV isoliert als Schmerzmonitoring zu betrachten. Die HRV kann keine isolierte Nozizeptionserfassung liefern. Die Einflüsse des ANS werden affektiert durch Angst oder Gelassenheit, Unsicherheit oder Furcht. Veränderungen der LF/HF können darüber hinaus abhängig von Faktoren wie mentalem Stress [Langewitz et al.(1994)], Alter, Bewegungen [Pagani et al.(1986)], Geschlecht oder undiagnostizierten Krankheiten [Montano et al.(2009)] sein. Um diesen Einfluss zu reduzieren messen viele Studien die Parameter abhängig von der individuellen Baseline [Oberlander et al.(1999),Lindh et al.(1997)]. Baseline Tests sind prak-

tisch jedoch schwer umsetzbar, da die Patienten überwiegend erst für die Operation ins Krankenhaus kommen und dann durch andere präoperative Notwendigkeiten eingebunden sind. Dies war in dieser Studie ebenfalls der Fall.

Zudem sei das pädiatrische postoperative Setting bedacht, was auch hier limitierend ist. Heute werden HRV Analysen durch ein EKG betrieben, was ihre klinische Umsetzung vereinfacht und prinzipiell mit wenig Artefakten einhergeht [Hanss et al.(2007)]. Es gehört im PMH zum Standardmonitoring im Aufwachraum ein EKG anzulegen, woraus die HRV abgeleitet werden kann. In der Umsetzung der Studie kam es jedoch vermehrt zu bewegungsbedingten Störungen bei der Aufzeichnung. Eine HRV Analyse erscheint in Anbetracht dieser Tatsache im klinischen Alltag nicht fortlaufend umsetzbar.

Die Nutzung der HRV ist zudem nur möglich, wenn gewährleistet ist, dass keine Nebenwirkungen von Medikamenten auf das ANS Einfluss üben. Im Studiendesign wurde das durch den Ausschluss von Patienten, bei denen solche Medikamente angewendet wurden, sichergestellt. Für eine breite Verwendung müsste jedoch bedacht werden, dass beispielsweise Atropin, ein Parasympathikolytikum, nicht verwendet werden dürfte. In der pädiatrischen Anästhesie wird es vor allem bei Physostigminüberdosierungen bei unerwartet frühem Operationsende gegeben. Nebenwirkungen von Atropin können unter anderem Tachykardien beinhalten [Roewer und Thiel(2008)] und haben somit Einfluss auf HR und HRV. (+)-Ketamin(®Ketanest), ein intravenöses Analgetikum und Hypnotikum mit bewusstseinsverändernder Wirkung, besitzt Nebenwirkungen wie Tachykardie und Blutdruckanstieg, sowie eine Steigerung der Motorik [Roewer und Thiel(2008)], welche Auswirkungen auf die Aussagekraft der HRV haben kann. Clonidin, ein Sympathikolytikum, welches in der pädiatrischen Anästhesie vor allem als adjuvante Prämedikation genutzt wird, führt über eine Stimulation postsynaptischer α_2 -Adrenorezeptoren zu einer Reduktion des Sympathikotonus [Roewer und Thiel(2008)]. β -Adrenorezeptoren-Blocker, senken den Blutdruck und die Herzfrequenz. Somit reduzieren alle oben genannten Medikamente die Aussagekraft eines Monitorings durch die HRV und schränken damit ihren Einsatz intraoperativ stark ein.

Aktueller Gegenstand der Forschung sind Mehrparameter-Scores zur Evaluation von Schmerzen, wie beispielsweise der SSI. Er basiert auf normalisierten Werten der Amplitude der plethysmographisch gemessenen Pulsweite, als periphere Sympathikotonusmessung sowie der Herzfrequenzvariabilität, als kardialen Marker. Beide werden dabei durch Pulsoxymetrie erhoben- in der Pädiatrie postoperativ leider ebenfalls ein störanfälliges Instrument, mit den gleichen Einschränkungen wie oben für die HRV benannt. Zudem zeigte der SSI nur eine geringe kombinierte Sensitivität/Spezifität um postoperativen Schmerz zu detektieren [Ledowski et al.(2009)].

4.3. Diskussion der Fehlermöglichkeiten

Die Grundannahme dieser Arbeit ist, dass eine objektive Messung von Schmerz anhand von Parametern einer sympathogenen Aktivierung gelingen kann. Eine Steigerung von HR, AF und MAD werden als Zeichen einer solchen bewertet [Strian(1996), Wallin(1981)]. Auch werden diese Vitalparameter von Ärzten und Pflegepersonal als Schmerzindikatoren genutzt [Lechner et al.(1998)]. Eine Abhängigkeit zwischen dem autonomen Nervensystem und Schmerz wurde durch MRT Aufzeichnungen gezeigt [Critchley et al.(2000)]. Die Skin Conductance, als Parameter einer peripheren Sympathikusaktivierung, wurde bei 21 Neugeborenen nach Schmerzstimuli erhöht detektiert [Harrison et al.(2006)]. Die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark wird als Schmerzantwort diskutiert, die

konsekutiv zum Anstieg physiologischer Parameter führt [Desborough(2000)]. Gleichzeitig stellt Desborough jedoch heraus, dass auch viele andere hormonelle Regelkreise Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung besitzen. In einer unlängst erschienenen Arbeit [Ledowski et al.(2012)] wurden Plasmalevel von Epinephrin und Norepinephrin postoperativen NRS Werten gegenüber gestellt. Es zeigte sich wider Erwarten keine signifikante Korrelation zwischen Schmerz und den hormonellen oder auch den, in dieser Arbeit gemessenen, klinischen Indices des Sympathikotonus. Berde und Sethna legen dar, dass physiologische Indices nicht schmerzspezifisch sind. So kann beispielsweise eine Tachykardie auch Zeichen einer Hypovolämie oder Hypoxie sein [Berde und Sethna(2002)]. Wie oben bereits erwähnt wurde auch demonstriert, dass es keine Korrelation von hämodynamischen Parametern sowie der Atemfrequenz mit Schmerzskaalen gibt [Marco et al.(2006)]. Die Grundannahme dieser Arbeit hat sich somit als falsch erwiesen.

Zudem müssen andere Einflussfaktoren, die auf das ANS einwirken, wie beispielsweise die soziale Umwelt und ihr Verhalten [Malik(1998)], bedacht werden. So muss auch die vorliegenden Studienergebnissen betreffend eingeräumt werden, dass am Krankenbett eine Evaluation in Englisch, einer Fremdsprache für die Durchführerin der Studie, stattfand. Baeyer et al. haben umfangreich dargelegt, dass die Selbsteinschätzung von Schmerzen bei Kindern davon abhängig ist, wer die Befragung durchführt. Außerdem übt die Erwartungshaltung des Kindes Einfluss aus - wird beispielsweise befürchtet, dass abermals ein Zugang gelegt werden muss, wenn Schmerz angegeben wird, wird dieser verneint [Von Baeyer(2009c)]. Natürlich war auch die Situation im Aufwachraum nach einer Operation an sich für die Kinder mit Angst und Erregung behaftet, welche beide ebenfalls zu einer Aktivierung des Sympathikus führen [Arntz et al.(1994), Critchley et al.(2000)]. Weiterhin geschah die Befragung der Patienten nach der Datenaufzeichnung. Es bleibt somit offen, ob beispielsweise die Blutdruckmessung oder das EKG zu einem Erregungszustand und Angst führten.

Ein optimales Schmerzquantifizierungsinstrument müsste aussagekräftig genug sein um diese Confounder auszublenden. Ob die untersuchten Parameter dazu in der Lage sind, ist, wie oben diskutiert, fragwürdig.

4.3.1. Diskussion des Studiendesigns

Die Methodik dieser Studie zeigt einige Schwachstellen. So sind die erhobenen Schmerzwerte durchgehend sehr niedrig. Die Gesamtzahl der Datenpaare mit Schmerzwerten, die als mäßig oder stark gewertet wurden, beträgt lediglich 34%. Diese Beobachtung ist unter den beiden jüngeren Patientenkollektiven der 1-3-jährigen und der 4-7-jährigen besonders ausgeprägt. Keine Schmerzen hatten 60,7% bzw. 58%, starken Schmerz lediglich 2,8% bzw. 3,4%. Dieses Problem durch eine größere Stichprobe zu lösen ist ethisch heikel, denn gerade Kinder mit Schmerzen sind eine Patientengruppe, die nur ungern zu Forschungszwecken genutzt wird. Gezielt eine höhere Anzahl von Patienten mit Schmerzen bei gleichbleibender Probandenanzahl in die Studie einzuschließen erscheint ebenfalls schwer umsetzbar. Es ist nicht möglich vor dem Anschließen der Geräte beurteilen zu können, welche Patienten mit Schmerzen aufwachen. Auch wurde bereits versucht Operationen, die, der klinischen Erfahrung der anwesenden Anästhesisten nach, häufig mit Schmerzen verbunden sind, auszuwählen.

Die geringen Schmerzintensitäten führten im Ergebnis dazu, dass nur wenige Datenpaare pro Patient aufgezeichnet wurden. Eine wiederholte Messung fand nur solange statt, bis zweimal ein Schmerzlevel unter oder gleich 3 angegeben wurde (oder die Patienten aus dem Aufwachraum entlassen wurden). Der Mittelwert über alle Altersgruppen liegt bei 2,3 Wertepaaren. Respektive bekamen die

interindividuellen Unterschiede bei so einer geringen Anzahl von Datenpunkten pro Patient eine große Gewichtung.

Auch ist der Cut-Off Wert von 3 als Diskrimination zwischen keinem/geringem Schmerz und moderatem/stärkerem Schmerz nicht zweifelsfrei zu betrachten. In früheren Studien wurde ein Cut-Off von 4 als postoperative Behandlungsschwelle herausgearbeitet [Voepel-Lewis et al.(2011)]. Auch dieser Cutt-Off hätte jedoch wahrscheinlich zu keinem signifikant anderen Ergebnissen geführt, da ein Großteil der Kinder, wie erwähnt, keine oder nur geringe Schmerzen hatte.

4.3.2. Diskussion der Schmerzskalen als Vergleichsparameter

Um die postoperative Schmerzintensität zu evaluieren benutzen 15% der Kliniken Schmerzscores [Lehmann und Henn(1987)]. Schmerzskalen können als notwendige Vereinfachung [Von Baeyer(2009c)] des Monitorings von Schmerz bei Kindern betrachtet werden.

Der Vergleich zur NRS als "Goldstandard" der Schmerzquantifizierung ist ebenfalls nicht unproblematisch. Sie ist empfohlen für klinische Studien bei Erwachsenen. Für die pädiatrische Anwendung fehlt die psychometrische Evidenz [McGrath et al.(2008)]. Die NRS wird nicht nur zur Einschätzung der Schmerzintensität sondern auch von postoperativem Unwohlsein bei Kindern geprüft [Pagé et al.(2012)]. Die Reliabilität dieser Skala wird in der Literatur diskutiert [Williams and Hoggart(2005)]. Sie gilt dabei als die bestvalidierte Skala, aber als abhängig von der Interpretation des Patienten.

Oft wird die Baseline der Parameter genutzt, um interindividuelle Unterschiede ausgleichen zu können. Dies bedarf aber in der klinischen Praxis eines präoperativen Monitorings der Patienten, was im Alltag nicht zu realisieren ist. Die Interpretation der Baseline variiert stark zwischen den Patienten [Turk et al.(1993)]. Veränderungen um 1-2 Schritte auf der NRS können kaum bewertet werden [Farrar(2001)]. Eben das geschieht jedoch aus methodischen Gründen in dieser Arbeit.

Die FPS-R wird empfohlen für postoperativen Schmerz bei Kindern im Alter von 4 - 12 Jahren [Stinson et al.(2006)]. Eltern sehen Ihre Kinder ab einem Altersdurchschnitt von 4,4 Jahren als fähig an, die Skalenwerte richtig zu deuten [Von Baeyer(2011)]. Das Verständnis für die Skala verändert sich über die Zeit, vor allem im Alter von 3-7 Jahren [Von Baeyer(2009c)]. Es zeigt sich eine Tendenz zu den Extremen der Skala [Stein(1995)]. Außerdem diskriminiert die Skala lediglich zwischen 6 Schmerzintensitäten, auch wenn sie in ein 0-10 System gestreckt wurde [Hicks et al.(2001)]. Angesichts der Dichotomisierung dieser Arbeit in Werte von 0-3 vs. 4-10 ist dies als problematisch zu werten, da der gewählte Cut-Off Wert in einen zu transkibierenden Wert fällt. Die Skala ist außerdem, im Gegensatz zur NRS, nicht linear [Von Baeyer(2009c)].

Die FLACC gilt einerseits als gut validiert für Kinder ab dem Alter von 3 Monaten [Merkel et al.(1994)], jedoch in anderen Studien als für Kleinkinder nur ungeklärt valide [Crellin et al.(2007)]. Ihre standardmäßige Anwendung wird in der pädiatrischen Intensivmedizin diskutiert [Johansson und Kokinsky(2009)]. Jedoch gilt als Goldstandard für die jüngste Altersgruppe ebenfalls eine beobachtungs-basierte Skala, die auch in Studien als Referenz behandelt wird, sodass unklar bleibt, ob der Schmerz von Kleinkindern wirklich empfunden oder ob er von der betreuenden Krankenschwester projiziert wird.

Folglich zeigen die angewendeten subjektiven Schmerzskalen ausnahmslos Einschränkungen und Problematiken. Es haben jedoch zur Zeit keine anderen Instrumente zur Schmerzquantifizierung im klinischen Alltag Bestand. Ärzte und Pflegepersonal vertrauen oft auf physiologische Parameter, die jedoch nur unzufriedenstellend validiert sind. Für die durchgeführte Studie haben diese Ausführun-

gen letztlich die Konsequenz, dass alle Korrelationen mit einem defizitären Goldstandard verglichen wurden.

4.4. Schlussfolgerungen

In Zusammenschau der Ergebnisse und der Literatur lässt sich schlussfolgern, dass keiner der untersuchten Parameter alleine eine suffiziente Schmerzquantifizierung garantieren kann. Es besteht lediglich ein geringer Anhalt für eine lineare Relation zwischen subjektivem Schmerz und den untersuchten, objektivierbaren physiologischen Antworten.

Die Ergebnisse widersprechen der Theorie einer klinisch relevanten, schmerzgetriggerten, sympathischen Stressreaktion zumindest im akut postoperativen Kontext. Die klinische Gepflogenheit, solche Symptome zur Quantifizierung von Schmerzen zu verwenden, wird durch unsere Daten nicht gestützt. Vielmehr stellt die Abwesenheit von Symptomen dieser Stressantwort keineswegs das Nicht-Vorhandensein signifikanter Schmerzen sicher.

Der MAD und die Entropie zeigen als Indices Potenzial. Letzterer wies jedoch unzufriedenstellende Ergebnisse im intraindividuellen Verlauf auf. Diese Parameter könnten, gemeinsam mit anderen Parametern, eine Rolle zur Detektion von postoperativem Schmerz bei Kindern spielen. Die Suche nach Kombinationen von physiologischen Parametern erscheint essenziell [Woolf(1989)].

Die Zusammenschau der möglichen Schmerzinstrumente, also einer Nutzung sowohl der subjektiven Skalen als auch der objektiven Parameter könnte zur Schmerzquantifizierung genutzt werden. Diese Multiparameteranalyse sollte Gegenstand folgender Forschung darstellen.

5. Zusammenfassung

Die Therapie akuter Schmerzen ist insbesondere bei Kindern essenziell um u.a. Stress zu vermeiden, die postoperative Erholungsphase nicht zu verlängern und ein optimales Outcome zu erreichen. Schmerz ist jedoch, vor allem im pädiatrischen Setting, nur in begrenztem Ausmaß messbar. Häufig werden daher Indikatoren einer autonomen Sympathikusaktivierung genutzt um Schmerz zu quantifizieren - diese Parameter sind jedoch wenig validiert. Ziel dieser prospektiven Studie war die Untersuchung hämodynamischer Messmethoden, der Atemfrequenz und Parametern der Herzfrequenzvariabilität als Indikatoren einer sympathogenen Aktivierung zu ihrer Fähigkeit postoperativen Schmerz bei Kindern im Alter von 1-16 Jahren zu erfassen.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission und Einverständnis des Kindes bzw. der Erziehungsberechtigten wurden postoperative Schmerzen im Aufwachraum bei 150 Kindern aus 3 Altersgruppen gemessen. Als Standard wurden altersentsprechende, subjektive Schmerzskalen verwendet (1-3J.: Face Legs Activity Cry Consolability Skala, 4-7J.: Revised Faces Pain Skala, 8-16J.: Numerische Rating Skala), alle 0-10 Skalenpunkte. Zeitgleich wurden Parameter der Herzfrequenzvariabilität [MemCalc, Tarawa Suwa Trust, Tokyo, Japan: Low Frequency, High Frequency, Low Frequency/High Frequency Ratio, Ultra Short Entropy] sowie mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Atemfrequenz bestimmt.

Insgesamt wurden 386 Messzeitpunkte von 150 Kindern analysiert. Kontrastierend Schmerzen von 4-10 vs. 0-3 Skalenpunkten ist über das gesamte Patientenkollektiv ein Trend zu höherer Low Frequency/High Frequency Ratio und Herzfrequenz, höherem mittleren arteriellen Blutdruck und niedrigerer Ultra Short Entropy zu beobachten - allerdings ohne statistische Signifikanz und mit insgesamt geringen, klinisch nicht relevanten Unterschieden (z.B. mittlerer arterieller Blutdruck 84 vs. 81 mmHg). Unterschiede zwischen Zeitpunkten von Schmerzen mit 4-10 vs. 0-3 Skalenpunkten in einzelnen Altersgruppen betrachtend, wurden bei 4-7-jährigen Kindern ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bzgl. der untersuchten Parameter beobachtet. Bei 8-16-jährigen führte stärkerer Schmerz zu signifikant höherem mittleren arteriellen Blutdruck und Low Frequency/High Frequency Ratio, sowie zu niedrigerer Ultra Short Entropy (47,9 vs. 51,8; $p \leq 0,05$). Letzterer Unterschied konnte auch in der in der Gruppe der 1-3-jährigen beobachtet werden, daneben eine signifikant höhere Herzfrequenz.

Im Allgemeinen werden Schmerzskalen in der Praxis indes nicht für einen Vergleich zwischen Patienten genutzt, sondern die individuelle Tendenz analysiert. Gleichermaßen betrachtet der betreuende Arzt Veränderungen der hämodynamischen und respiratorischen Parameter im Verlauf und nicht isoliert die Richtwerte der Altersgruppen. Über 50% suggerierten in der intraindividuellen Analyse trotz Schmerzzunahme Herzfrequenz, Atemfrequenz und Low Frequency/High Frequency eine Stagnation oder sogar Abnahme des Schmerzniveaus oder umgekehrt. Der Ultra Short Entropy folgend steigt dieser Anteil sogar über 95%. Bei dem mittleren arteriellen Blutdruck liegt er bei einem Drittel der Patienten.

Die Ergebnisse widersprechen der Theorie einer klinisch relevanten schmerzgetriggerten sympathi-

schen Stressreaktion zumindest im akut postoperativen Kontext. Vielmehr stellt die Abwesenheit von Symptomen dieser Stressantwort keineswegs das Nicht-Vorhandensein signifikanter Schmerzen sicher. Die klinische Gepflogenheit, solche Symptome zur Quantifizierung von Schmerzen zu verwenden wird daher durch unsere Daten nicht gestützt.

6. Literaturverzeichnis

- [Akselrod et al.(1981)] AKSELROD S, GORDON D, UBEL FA, SHANNON DC, BERGER AC, AND COHEN RJ (1981): *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. Science;213(4504):220-2
- [Apfelbaum et al.(2003)] APFELBAUM JL, CHEN C, MEHTA SS, GAN TJ (2003): *Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged*. Anesth Analg;97(2):534-40
- [Appelhans und Luecken(2008)] APPELHANS BM UND LUECKEN LJ (2008): *Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes*. Biol Psychol;77(2):174-82
- [Apkarian et al.(2005)] APKARIAN A, BUSHNELL M, TREEDE R, ZUBIETA J (2005): *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. Eur J Pain;9:463-8
- [Arntz et al.(1994)] ARNTZ A, DREESSEN L, DE JONG P (1994): *The influence of anxiety on pain: attentional and attributional mediators*. Pain;56(3):307-314
- [Von Baeyer(2006)] VON BAEYER CL (2006): *Children's self-reports of pain intensity: Scale selection, limitations and interpretation*. Pain Res Manag;11(3):157-162
- [Von Baeyer et al.(2009a)] VON BAEYER CL, SPAGRUD LJ, MCCORMICK JC, CHOO E, NEVILLE K, CONNELLY MA (2009): *Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity*. Pain;143(3):223-227
- [Von Baeyer(2009b)] VON BAEYER CL (2009): *Numerical rating scale for self-report of pain intensity in children and adolescents: Recent progress and further questions*. Eur J Pain;13(10):1005-1007
- [Von Baeyer(2009c)] VON BAEYER CL (2009): *Children's self-report of pain intensity: what we know, where we are headed*. Pain Res Manag;14(1):39-45
- [Von Baeyer(2011)] VON BAEYER CL, UMAN LS, CHAMBERS CT, GOUTHRO A (2011): *Can we screen young children for their ability to provide accurate self-reports of pain?* Pain;152(6):1327-1333
- [Balga et al.(2013)] BALGA I, KONRAD C, MEISSNER W (2013): *Pediatric postoperative quality analysis : Pain and postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesist;62(9):707-10
- [Beecher(1959)] BEECHER HK (1959): *Measurement of Subjective Responses. Quantitative Effects of Drugs*. Oxford University Press,New York
- [Berde und Sethna(2002)] BERDE CB UND SETHNA NF (2002): *Analgesics for the treatment of pain in children*. N Eng J Med;347:1094-1103

-
- [Bieri et al.(1990)] BIERI D, REEVE RA, CHAMPION GD, ADDICOAT L, ZIEGLER JB (1990): *The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties*. Pain;41(2):139-50
- [Bonaduce et al.(1994)] BONADUCE D, MARCANO F, PETRETTA M, MIGAUX ML, MORGANO G, BIANCHI V, SALEMME L, VALVA G, CONDORELLI M (1994): *Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction*. Circulation;90:108-113
- [Bonnet und Marret(2005)] BONNET F UND MARRET E (2005): *Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery*. Br J Anaesth;95(1):52-58
- [Bremerich et al.(2001)] BREMERICH DH, NEIDHART G, ROTH B, KESSLER P UND BEHNE M (2001): *Postoperative Schmerztherapie im Kindesalter*. Anaesthesist;50:102-112
- [Briggs und Closs(1999)] BRIGGS M, CLOSS JS (1999): *A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients*. J Pain Symptom Manage;18(6):438-46
- [Breivik et al.(2008)] BREIVIK ET AL. (2008): *Assessment of pain*. Br J Anaesth;101(1):17-24
- [Brown(2008)] BROWN DN (2008): *Pain assessment in the recovery room*. J Perioper Pract;18(11):480-89
- [Cain et al.(2007)] CAIN CK, JARRETT ME, BURR RL, HERTIG VL, HEITKEMPER MM (2007): *Heart rate variability is related to pain severity and predominant bowel pattern in women with irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterol Motil;19:110-118
- [Carr und Goudas(1999)] DB CARR UND LC GOUDAS (1999): *Acute pain*. Lancet;353:2051-58
- [Chambers und Craig(1998)] CHAMBERS CT, CRAIG KD (1998) *An intrusive impact of anchors in children's faces pain scales*. Pain;78(1):27-37
- [Chambers et al.(1999)] CHAMBERS CT, GIESBRECHT K, CRAIG KD, BENNETT SM, HUNTSMAN E (1999): *A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings*. Pain;83(1):25-35
- [Chapman(1995)] CHAPMAN CR (1995): *The affective dimension of pain: A model*. in Bromm B, Desmedt JE (Hrsg.) Pain and the brain: From nociception to cognition. Advances in pain research and therapy. 22:283-301,Raven Press,New York
- [Choo et al.(2010)] CHOO EK, MAGRUDER W, MONTGOMERY CJ, LIM J, BRANT R, ANSERMINO JM (2010): *Skin conductance fluctuations correlate poorly with postoperative self-report pain measures in school-aged children*. Anesthesiology;113:175-182
- [Critchley et al.(2000)] CRITCHLEY HD, ELLIOTT R, MATHIAS CJ, DOLAN RJ(2000): *Neural Activity Relating to Generation and Representation of Galvanic Skin Conductance Responses: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study*. J Neurosc;20(8):3033-3040
- [Collier und Pattison(1997)] COLLIER J, PATTISON H(1997) *Attitudes to children's pain: exploding the "pain myth"*. Paediatr Nurs;9(10):15-8

-
- [Crellin et al.(2007)] CRELLIN D, SULLIVAN TP, BABL FE, O'SULLIVAN R, HUTCHINSON A (2007): *Analysis of the validation of existing behavioral pain and distress scales for use in the procedural setting*. Paediatr Anaesth;17(8):720-33
- [Desborough(2000)] DESBOROUGH (2000): *The stress response to trauma and surgery*. Br J Anaesth;85:109-17
- [Dilworth und MacKellar(1987)] DILWORTH N, MACKELLAR A (1987): *Pain relief for the pediatric surgical patient*. J Pediatr Surg;22:264-266
- [Dinleyici et al.(2013)] DINLEYICI EC, KILIC Z, SAHIN S, TUTUNCU-TOKER R, EREN M, YARGIC ZA, KOSGER P, UCAR B (2013): *Heart rate variability in children with tricyclic antidepressant intoxication*. Critical Care;17:270
- [Esler(2000)] ESLER M(2000) *The sympathetic system and hypertension*. Am J Hypertens;13:99S-105S
- [Ewing et al.(1985)] EWING DJ, MARTIN CN, YOUNG RJ, CLARKE BF (1985): *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*. Diabetes Care;8:491-498
- [Finke et al.(1999)] FINKE W, BÜTTNER W, RECKERT S, VSIANSKA L, SCHRÖERS C, BRAMBRINK V (1999): *Atem- und Kreislaufparameter als Indikatoren des postoperativen Analgetikabedarfs bei Neugeborenen und Säuglingen*. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther;34(12):747-757
- [Farrar(2001)] FARRAR JT (2001): *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale*. Pain;94(2):149-58
- [Forgeron et al.(2010)] FORGERON PA1, KING S, STINSON JN, MCGRATH PJ, MACDONALD AJ, CHAMBERS CT (2010) *Social functioning and peer relationships in children and adolescents with chronic pain: a systematic review*. Pain Res Manag;15:27-41
- [Fujiwara et al.(2007)] FUJIWARA Y, ITO H, ASAKURA Y, SATO Y, NISHIWAKI K, KOMATSU T (2007): *Preoperative ultra short-terstincon systemic review of the psychometric entropy predicts arterial blood pressure fluctuation during the induction of anesthesia*. Anesth Analg;104:853-6
- [Gauthier et al.(1998)] GAUTHIER JC, FINLEY GA, MCGRATH PJ (1998): *Children's self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication*. Clin J Pain;14(2):116-20
- [Grutter et al.(2012)] GRUTTER G, GIORDANO U, ALFIERI S, IODICE F, DRAGO F, RAVÀ L, SILVETTI MS (2012): *Heart rate variability abnormalities in young patients with dilated cardiomyopathy*. Pediatr Cardiol;33:1171-1174
- [Guignard(2006)] GUIGNARD B (2006): *Monitoring analgesia*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol;20(1):161-80
- [Hanss et al.(2005)] HANSS R, BEIN B, LEDOWSKI T, LEHMKUHL M, OHNESORGE H, SCHERKL W, STEINFATH M, SCHOLZ J, TONNER P (2005): *Heart Rate Variability Predicts Severe Hypotension after Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery*. Anesthesiology;102(6):1086-1093
- [Hanss et al.(2007)] HANSS R, OHNESORGE H, KAUFMANN M, GAUPP R, LEDOWSKI T, STEINFATH M, SCHOLZ J, AND BEIN B (2007): *Changes in heart rate variability may reflect sympatholysis during spinal anaesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand;51:1297-1297

- [Hanss et al.(2008)] HANSS R, BLOCK D, BAUER M, ILIES C, MAGHELI A, SCHILDBERG-SCHROTH H, RENNER J, SCHOLZ J, BEIN B (2008): *Use of heart rate variability analysis to determine the risk of cardiac ischaemia in high-risk patients undergoing general anaesthesia.* Anaesthesia;63(11):1167-73
- [Hartrick et al.(2003)] HARTRICK CT, KOVAN JP, SHAPIRO S (2003) *The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure?* Pain Pract;3(4):310-6
- [Harrison et al.(2006)] HARRISON D, BOYCE S, LOUGHNAN P, DARGAVILLE P, STORM H, JOHNSTON L(2006): *Skin conductance as a measure of pain and stress in hospitalised infants.* Early Hum Dev;82(9):603-8
- [Hechler et al.(2009)] HECHLER T, DENECKE H, HÜNSELER C, SCHROEDER S, ZERNIKOW B (2009): *Messen und Erfassen von Schmerz.* in Zernikow B (Hrsg): Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 4.Aufl.,Springer,Heidelberg
- [Huiku et al.(2007)] HUIKU M, UUTELA K, VAN GILS M, KORHONEN I, KYMÄLÄINEN M, MERILÄINEN P, PALOHEIMO M, RANTANEN M, TAKALA P, VIERTIÖ-OJA H, YLI-HANKALA A (2007): *Assessment of surgical stress during general anaesthesia.* Br J Anaesth;98(4):447-55
- [Hicks et al.(2001)] HICKS VL, VON BAEYER CL, SPAFFORD PA, VAN KOLAAR I, GOODENOUGH B (2001): *The Faces Pain Scale - Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement.* Pain;93:173-83
- [Hon und Lee(1965)] HON EH UND LEE ST (1965): *Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations.* Am J Obstet Gynae;87:814-26
- [Howard(2003)] HOWARD RF (2003) *Current Status of Pain Management in Children.* JAMA;290(18):2464-2469
- [Hullett et al.(2009)] HULLETT B, CHAMBERS N, PREUSS J, ZAMUDIO I, LANGE J, PASCOA E, LEDOWSKI T (2009): *Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of post-operative pain in children?* Anaesthesiology;111(3):513-7
- [IASP(1994)] IASP TASK FORCE ON TAXONOMY, EDITIERT VON MERSKEY, BOGDUK N (1994): *Classification of Chronic Pain*, 2.Aufl.,IASP Press,Seattle
- [Jaynes(1957)] JAYNES ET (1957) *Information theory and statistical mechanics.* Phys Rev;106:620
- [Johansson und Kokinsky(2009)] JOHANSSON M UND KOKINSKY E (2009): *The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care.* Nurs Crit Care;14:122
- [Kallio et al.(2010)] KALLIO H, LINDBERG LI, MAJANDER AS, UUTELA KH, NISKANEN ML, PALOHEIMO MP (2008): *Measurement of surgical stress in anaesthetized children.* Br J Anaesth;101(3):383-9
- [Katz und Melzack(1999)] KATZ J, MELZACK R (1999): *Measurement of pain.* Surg Clin North Am;79(2):231-52
- [Kehlet et al.(2006)] KEHLET H, JENSEN TS, WOLF CJ (2006): *Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention.* Lancet;367(9522):1618-25

-
- [Kitney und Rompelman(1980)] KITNEY RJ UND ROMPELMAN O (1980): *The study of heart rate variability*. Clarendon Press,Oxford
- [Koletzko(2007)] KOLETZKO: *Kinder-und Jugendmedizin*. 13. Aufl.,Springer,Heidelberg
- [Langewitz et al.(1994)] LANGEWITZ W, RÜDDEL H, SCHÄCHINGER H (1994): *Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress*. Am Heart J.;127(1):122-8
- [Lechner et al.(1998)] LECHNER DE, BRADBURY SF, BRADLEY LA (1998): *Detecting sincerity of effort: a summary of methods and approaches*. Phys Ther;78:867-88
- [Ledowski(2007)] LEDOWSKI T, BROMILOW J, WU J, PAECH MJ, STORM H, SCHUG SA (2007): *The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study*. Anaesthesia;62:989-993
- [Ledowski et al.(2009)] LEDOWSKI T, ANG B, SCHMARBECK T, RHODES J (2009): *Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index*. Anaesthesia;64(7):781-2
- [Ledowski et al.(2010)] LEDOWSKI T, PASCOE E, ANG B, SCHMARBECK T, CLARKE MW, FULLER C, KAPOOR V (2010): *Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels*. Anaesthesia;65:101–106
- [Ledowski et al.(2011)] LEDOWSKI T, STEIN J, ALBUS S, MACDONALD B (2011): *The influence of age and sex on the relationship between heart rate variability, haemodynamic variables and subjective measures of acute post-operative pain*. Eur J Anaesthesiol;28:433-437
- [Ledowski et al.(2012)] LEDOWSKI T, REIMER M, CHAVEZ V, KAPOOR V, WENK M (2012): *Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control*. Pain;153(4):759-64
- [Lehmann und Henn(1987)] LEHMANN KA, HENN C (1987): *Zur Lage der post-operativen Schmerztherapie in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer Repräsentativumfrage*. Anaesthesist;36:400–406
- [Lindh et al.(1999)] LINDH V, WIKLUND U, HÅKANSSON S (1999): *Heel lancing in term new-born infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability*. Pain;80(1-2):143-8
- [Lindh et al.(1997)] LINDH V, WIKLUND U, SANDMAN PO, HÅKANSSON S (1997) *Assessment of acute pain in preterm infants by evaluation of facial expression and frequency domain analysis of heart rate variability*. Early Hum. Dev;48:131–142
- [Logan et al.(2002)] LOGAN HL, SHEFFIELD D, LUTGENDORF S, LANG E (2002): *Predictors of pain during invasive medical procedures*. J Pain;3(3):211-7
- [Logan und Simons(2010)] LOGAN DE UND SIMONS LE (2010) *Development of a group intervention to improve school functioning in adolescents with chronic pain and depressive symptoms: a study of feasibility and preliminary efficacy*. J Pediatr Psychol;35:823-3

-
- [Malarvili und Mesbah(2009)] MALARVILI M UND MESBAH M (2009): *Newborn seizure detection based on heart rate variability*. IEEE Trans Biomed Eng;56(11):2594-2603
- [Marco et al.(2006)] MARCO CA, PLEWA MC, BUDERER N, HYMEL G, COOPER J (2006): *Self-reported pain scores in the emergency department: lack of association with vital signs*. Acad Emerg Med;13:974–979
- [Malik et al.(1996)] MALIK M AND OTHER MEMBERS OF THE TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY (1996) *Guidelines: heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. Eur Heart J.;17(3):354-81
- [Malik(1998)] MALIK M (1998): *Heart rate variability*. Curr Opin Cardiol;13(1):36-44
- [McCaffery und Pasero(1999)] MCCAFFERY M UND PASERO C (1999): *Pain: clinical manual*. 2. Aufl.,Mosby,St. Louis
- [McGrath et al.(1996)] MCGRATH PA, COHEN DE, FOWLER-KERRY S, MCINTOSH N (1996): *Controlling children's pain: a practical approach to assessment and management*. in Campbell JN (Hrsg.) Pain 1996 — an updated review: refresher course syllabus,157-163,ISAP Press,Seattle
- [McGrath et al.(2008)] MCGRATH PA, WALCO GA, TURK DC, DWORKIN RH, BROWN MT, DAVIDSON K, ECCLESTON C, FINLEY GA, GOLDSCHNEIDER K, HAVERKOS L, HERTZ SH, LJUNGMAN G, PALERMO T, RAPPAPORT BA, RHODES T, SCHECHTER N, SCOTT J, SETHNA N, SVENSSON OK, STINSON J, VON BAEYER CL, WALKER L, WEISMAN S, WHITE RE, ZAJICEK A, ZELTZER L (2008): *Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations*. J Pain;9:771–783
- [Merkel et al.(1994)] MERKEL SI, VOEPEL-LEWIS T, SHAYEVITZ JR, MALVIYA S (1994): *FLACC Pain Assessment Tool*. Anesthesiology;81:A1360
- [Merkel et al.(1997)] MERKEL SI, VOEPEL-LEWIS T, SHAYEVITZ JR, MALVIYA S (1997): *The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children*. Pediatr Nurs.;23(3):293-7
- [Miro et al.(2009)] MIRÓ J, CASTARLENAS E, HUGUET A (2009): *Evidence for the use of a numerical rating scale to assess the intensity of pediatric pain*. Eur J Pain;13:1089–1095
- [Montano et al.(2009)] MONTANO N, PORTA A, COGLIATI C, COSTANTINO G, TOBALDINI E, CASALI KR, IELLAMO F (2009): *Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior*. Neurosci Biobehav Rev;33(2):71-80
- [Muzi und Ebert(1993)] MUZI M UND EBERT TJ (1993) *Quantification of heart rate variability with power spectral analysis*. Curr Opin Anaesth;6:3-17
- [Oberlander et al.(1999)] OBERLANDER TF, GRUNAU RE, PITFIELD S, WHITFIELD MF, SAUL JP (1999): *The developmental character of cardiac autonomic responses to an acute noxious event in 4- and 8-month-old healthy infants*. Pediatr Res;45(4 Pt 1):519-25
- [Paice und Cohen(1997)] PAICE JA UND COHEN FL (1997): *Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity*. Cancer Nurs;20(2):88-93

-
- [Pagani et al.(1986)] PAGANI M, LOMBARDI F, GUZZETTI S, RIMOLDI O, FURLAN R, PIZZINELLI P, SANDRONE G, MALFATTO G, DELL'ORTO S, PICCALUGA E (1986): *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*. *Circ Res*;59(2):178-93
- [Pagé et al.(2012)] PAGÉ G, KATZ J, STINSON J, ISAAC L, MARTIN-PICHORA AL, CAMPBELL F (2012) *Validation of the Numerical Rating Scale for Pain Intensity and Unpleasantness in Pediatric Acute Postoperative Pain: Sensitivity to Change Over Time*. *J Pain*;13(4):359–369
- [Peckerman et al.(1991)] PECKERMAN A, SAAB PG, McCABE PM, SKYLER JS, WINTERS RW, LLABRE MM, SCHNEIDERMAN N (1991): *Blood pressure reactivity and perception of pain during the forehead cold pressor test*. *Psychophysiology*;28(5):485-95
- [Petrack et al. (1997)] PETRACK EM, CHRISTOPHER NC, KRIWINSKY J (1997): *Pain management in the emergency department: patterns of analgesic utilization*. *Pediatrics*;99(5):711-4
- [Pincus und Goldberger(1994)] PINCUS SM UND GOLDBERGER AL (1994): *Physiological time-series analysis: what does regularity quantify?* *Am J Physiol*;266:H1643–56
- [Pommeranz et al.(1985)] POMERANZ B, MACAULAY RJ, CAUDILL MA, KUTZ I, ADAM D, GORDON D, KILBORN KM, BARGER AC, SHANNON DC, COHEN RJ (1985): *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis*. *Am J Physiol*;248:H151-H153
- [Rainville et al.(1997)] RAINVILLE P, DUNCAN GH, PRICE DD, CARRIER D, BUSHNELL MC (1997): *Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex*. *Science*;277(5328);968-971
- [Rosenecker und Schmidt(2008)] ROSENECKER J UND SCHMIDT H (2008): *Pädiatrische Anamnese, Untersuchung, Diagnose*. Springer,Heidelberg
- [Roewer und Thiel(2008)] ROEWER N, THIEL H(2008): *Taschenatlas der Anästhesie*. 3. Aufl.,Georg Thieme Verlag,Stuttgart
- [Saklad(1941)] SAKLAD M (1941) *Grading of patients for surgical procedures*. *Anesthesiology*;2:281–84
- [Saul et al.(1991)] SAUL JP, BERGER RD, ALBRECHT P, STEIN SP, CHEN MH, COHEN RJ (1991): *Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation*. *Am J Physiol*;261:H1231-45
- [Savino et al.(2013)] SAVINO F, VAGLIANO L, CERATTO S, VIVIANI F, MINIERO R, RICCIERI F (2013): *Pain assessment in children undergoing venipuncture: the Wong-Baker faces scale versus skin conductance fluctuations*. *PeerJ*;1:e37
- [Sawada et al.(1997)] SAWADA Y, OHTOMO N, TANAKA Y (2007): *New technique for time series analysis combining the maximum entropy method and non-linear least squares method: its value in heart rate variability analysis*. *Med Biol Engl Comput*;35:318–22
- [Sayers(1973)] SAYERS BM (1973): *Analysis of heart rate variability*. *Ergonomics*;16:17–32
- [Seely und Macklem(2004)] SEELY AJE UND MACKLEM PT (2004): *Complex systems ad the technology of variability and its sympatho-vagal modulation*. *Crit care*;8:R367-84

-
- [Shields et al.(2003)] SHIELDS BJ, COHEN DM, HARBECK-WEBER C, POWERS JD, SMITH GA (2003): *Pediatric pain measurement using a visual analogue scale: a comparison of two teaching methods*. Clin Pediatr;42:227-234
- [Stein(1995)] STEIN P (1995): *Indices of pain intensity: construct validity among preschoolers*. Pediatr Nurs; 21(2):119–123
- [Stinson et al.(2006)] STINSON JN, KAVANAGHA T, YAMADAA J, GILLA N, STEVENSA B (2006): *Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents*. Pain;125(1-2):143-157
- [Storm(2002)] STORM H, MYRE K, ROSTRUP M, STOKLAND O, LIEN MD, RAEDER JC (2002): *Skin conductance correlates with perioperative stress*. Acta Anaesthesiol Scand;46(7):887-95
- [Storm(2008)] STORM H (2008): *Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain*. Curr Opin Anaesthesiol;21(6):796-804
- [Strian(1996)] STRIAN F (1996): *Schmerz: Ursachen-Symptome-Therapien*. C.H.Beck,München
- [Swafford und Allan (1968)] SWAFFORD LI, ALLAN D (1968): *Pain relief in the pediatric patient*. Med Clin N Am;52:131–136
- [Sztajzel(2004)] SZTAJZEL J (2004): *Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system*. Swiss Med Wkly;134(35-36):514-22
- [Taddio et al.(1997)] TADDIO A, KATZ J, ILERSICH AL, KOREN G (1997): *Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination*. Lancet;349(9052):599-603
- [Tanne(2003)] TANNE JH (2003): *Children are often undertreated for pain*. BMJ;327:1185
- [Terkelsen et al.(2005)] TERKELSEN AJ, MØLGAARD H, HANSEN J, ANDERSEN OK, JENSEN TS (2005): *Acute pain increases heart rate: differential mechanisms during rest and mental stress*. Auton Neurosci;121(1-2):101-9.
- [Tousignant-Laflamme et al.(2005)] TOUSIGNANT-LAFLAMME Y, RAINVILLE P, MARCHAND S (2005): *Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect*. J Pain;6(6):341-7
- [Turk et al.(1993)] TURK DC, RUDY TE, SORKIN BA: *Neglected topics in chronic pain treatment outcome studies: determination of success*. Pain;53(1):3–16
- [Tsze et al.(2013)] TSZE DS, VON BAEYER CL, BULLOCH B, DAYAN PS (2013): *Validation of self-report pain scales in children*. Pediatrics;132(4):971-9
- [Valkenburg et al.(2012)] VALKENBURG AJ, NIEHOF SP, VAN DIJK M, VERHAAR EJ, TIBBOEL D (2012) SKIN CONDUCTANCE PEAKS COULD RESULT FROM CHANGES IN VITAL PARAMETERS UNRELATED TO PAIN. Pediatr Res;71:375-9
- [Vettorello et al.(2008)] VETTORELLO M, COLOMBO R, DE GRANDIS CE, COSTANTINI E, RAIMONDI F (2008): *Effect of fentanyl on heart rate variability during spontaneous and paced breathing in healthy volunteers*. Acta Anaesthesiol Scand;52(8):1064-1070

- [Voepel-Lewis et al.(2002)] VOEPEL-LEWIS T, MERKEL S, TAIT AR, TRZCINKA A, MALVIYA S (2002): *The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment.* Anesth Analg;95(5):1224-9
- [Voepel-Lewis et al.(2003)] VOEPEL-LEWIS T, MALVIYA S, MERKEL S, TAIT AR (2003): *Behavioral pain assessment and the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability instrument.* Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.;3(3):317-25
- [Voepel-Lewis et al.(2011)] VOEPEL-LEWIS T, BURKE CN, JEFFREYS N, MALVIYA S, TAIT AR (2011): *Do 0-10 Numerical Rating scores translate into clinically meaningful pain measures for children?* Anesth Analg;112:415-421
- [Wallin(1981)] WALLIN BG (1982): *Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man.* Psychophysiology;18(4):470-6
- [Ware et al.(2006)] WARE LJ, EPPS CD, HERR K, PACKARD A (2006): *Evaluation of the revised faces pain scale, verbal descriptor scale, numeric rating scale, and iowa pain thermometer in older minority adults.* Pain Manag Nurs;7(3):117-125
- [Wessel et al.(2000)] WESSEL N, VOSS A, KURTHS J, SCHIRDEWAN A, HNATKOVA K, MALIK M(2000): *Evaluation of renormalised entropy for risk stratification using heart rate variability data.* Med Biol Eng Comput;38(6):78-87
- [Williams and Hoggart(2005)] WILLIAMSON A UND HOGGART B (2005): *Pain: a review of three commonly used pain rating scales.* J Clin Nurs;14(7):798-804
- [Woolf(1989)] WOOLF CJ (1989): *Recent advances in the pathophysiology of acute pain.* Br J Anaesth;63(2):139-46
- [Zernikow (2005)] ZERNIKOW B (HRSG., 2005) *Schmerztherapie bei Kindern.* 3. Aufl.,Springer,Heidelberg
- [Zernikow (2014)] ZEPP F UND ZERNIKOW B (2014) *Schmerztherapie.* Monatsschr Kinderheilkd;162:11
- [Zhang et al.(2006)] ZHANG J, DEAN D, NSCO D, STRATHOPOLUS D, FLOROS M (2006): *Effect of chiropractic care on heart rate variability and pain in a multi site clinical study.* J Manipulative Physiol Ther;29:267-74

7. Anhang

A Abbildungsverzeichnis

B Tabellenverzeichnis

C Widmung

D CV

A. Abbildungsverzeichnis

1.1. Hypothetische Symptome einer sympathomimetischen Wirkungen akuten postoperativen Schmerzes	13
2.1. Studienprotokoll	16
2.2. Numeric Rating Scale	17
2.3. Revised Faces Pain Scale	18
2.4. MemCalc Analyse System	21
2.5. Beispiel eines Tachograms und einer autoregressiven Spektralanalyse der HRV	22
3.1. Korrelationsverteilungen für die HR gegenüber dem Schmerzwert	30
3.2. Korrelationsverteilungen für die UsEn gegenüber dem Schmerzwert	31
3.3. Histogramm der Werte der UsEn gegenüber ihrem Anteil	34
3.4. Histogramm der Werte der HR gegenüber ihrem Anteil	36
3.5. ROCs für HR, LF/HF und MAD	37
3.6. ROCs für die 1-3-jährigen	38

B. Tabellenverzeichnis

2.1. FLACC Scale	19
2.2. Richtwerte der Frequenzbandanalyse der HRV	23
3.1. Charakteristika des Patientenkollektivs	26
3.2. Charakteristika der Werte bei Aufnahme in den Aufwachraum	27
3.3. Charakteristika der Werte auf den Schmerzskaalen	28
3.4. Charakteristika der HRV Parameter	28
3.5. Charakteristika der hämodynamischen Parameter und Atemfrequenz	29
3.6. Paarweiser Vergleich aller untersuchten Parametern gegenüber Schmerzintensitäten . .	32
3.7. Gegenüberstellung von keinem gegenüber stärkerem Schmerz für die untersuchten Parameter	33
3.8. HRV Parameter gegenüber der Schmerzintensitäten	33
3.9. Hämodynamische Parameter und Atemfrequenz gegenüber den Schmerzintensitäten .	35
3.10. Intraindividuelle Veränderungen	39
3.11. Intraindividuelle Veränderungen im Vergleich zur Schmerzintensität, nur Patienten mit mindestens einer Schmerzangabe über 4 berücksichtigend	40

C. Widmung

Zu allererst möchte ich Thomas Ledowski danken. Er war ein hervorragender Doktorvater, der mich stets zeitnah und kompetent unterstützte und mir eine sehr lehrreiche Zeit in der Wissenschaft ermöglichte.

Ebenso gebührt mein Dank Italo Zamudio, meinem betreuenden Oberarzt am PMH. Er stand mir während der Durchführung der Studie bei allen Fragen und Problemen zur Seite und brachte mich in schweren Momenten zum Lachen.

Auch den Nurses im Recovery Room des PMHs danke ich für die Hilfestellung bei der praktische Umsetzung der Studie.

Daniel, meinem Freund und besten Freund, danke ich für all den Mut, den er mir zugesprochen hat, die beständigen Ratschläge und all die Liebe, die er mir gibt.

Meiner Mutter gebührt besonderer Dank für ihre immerwährende Fürsprache und Unterstützung. Ohne sie würde ich nicht dort stehen wo ich heute bin. Auch meinen Geschwister, Jan, Anne und Malte sei dieser Dank ausgesprochen. Unser Familienzusammenhalt ist einzigartig.

Lotte, Jessica und Maren möchte ich für ihre Beharrlichkeit und den Austausch danken.

Sie alle, wie viele Freunde und Freundinnen darüber hinaus, sind für mich meine persönlichen Giganten auf deren Schulter ich stehen darf und ohne die ich diese Dissertation nicht zu Ende gebracht hätte.

D. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Geburtsdatum 01.10.1985
Geburtsort Lübecke
Familienstand ledig

Werdegang

ab 09/2014 Assistenzärztin Pädiatrie im Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd
02/2013 - 04/2013 Ärztin in Public Health Projekt "Vivir en Amor", Guatemala
10/2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note gut

10/2009 - 03/2010 Forschungsaufenthalt im Rahmen der Dissertation, Perth, Australien
04/2008 - 10/2012 Studium der Humanmedizin, Universität zu Kiel
04/2006 - 04/2008 Studium der Humanmedizin, Universität zu Göttingen

08/1996 - 06/2005 Söderblom Gymnasium Espelkamp, Abiturnote 1,7
08/2002 - 06/2003 Albion Senior High School, USA, Diploma GPA 4,0 (A)

Dissertation

Titel "Evaluation des Einflusses akuten postoperativen Schmerzes auf Parameter der Herzfrequenzvariabilität, Blutdruck sowie Atem- und Herzfrequenz bei Kindern"
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, UKSH Kiel
Betreuer Prof. Thomas Ledowski, University of Western Australia

Veröffentlichungen: [1]Loetz S. et al.: Dissertationsthema.
Deutscher Anästhesiekongress (2011), Vortrag & Postervorstellung
[2]Dierk B., Loetz S. et al.: "Prospektive Evaluation des prädiktiven Wertes der Messung der elektrischen Hautleitfähigkeit zur Evaluation akuter postoperativer Schmerzen bei Kindern."
Deutscher Anästhesiekongress (2011), Postervorstellung

Stipendien

Hans-Böckler-Stiftung Universitätsstudium (2006-2012)
ASA Programm Public Health Projekt in Ruanda (07/2010 - 10/2010)